Früh- und Spätergebnisse nach operativer Behandlung des Phäochromozytoms

Peter Lintzmeyer

München 1981

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität
München, Klinikum Großhadern
Direktor: Prof. Dr. G. Heberer

FRÜH- UND SPÄTERGEBNISSE NACH OPERATIVER BEHANDLUNG DES PHÄOCHROMOZYTOMS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von: Peter Lintzmeyer
aus: 8197 Königsdorf, Kreut 11
Jahr: 1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der

Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Deneke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. G. Heberer

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 23.4.81

UNIV. LEIDEN BIBL.

I N H A L T

1. E I N L E I T U N G U N D P R O B L E M-
S T E L L U N G

2. L I T E R A T U R A N A L Y S E

2.1. Definition.....

2.2. Geschichte.....

2.3. Pathologie.....

2.3.1. Embryologie.....

2.3.1.1. Genetische Aspekte.....

2.3.2. Lokalisation .....

2.3.3. Häufigkeit .....

2.3.4. Alter und Geschlecht .....

2.3.5. Makroskopische Befunde.....

2.3.6. Histologie.....

2.3.7. Malignität.....

2.4. Biochemie und Pharmakologie.....

2.4.1. Biochemie und Physiologie der Katecholamine

2.4.2. Biosynthese.....

2.4.3. Abbau der Katecholamine.....

2.4.4. Pharmakologische Effekte der Katecholamine.

2.5. Symptomatologie und Diagnostik.....

2.5.1. Symptomatik .....

2.5.1.1. Pharmakologie .....

2.5.1.2. Hyperreninismus.....

2.5.1.3. Aktive Katecholamin-Myokarditis.....

2.5.2. Diagnostik .....

2.5.2.1. Art-Diagnose ....

2.5.2.1.1. Labordiagnostik.....

2.5.2.1.2. Pharmakologische Tests.....

2.5.2.1.3. Differentialdiagnose.....

2.5.2.2. Lokalisations-Diagnostik.....

2.5.2.2.1. Sonographie .....

2.5.2.2.2. Computer-Tomographie .....

2.5.2.2.3. Arteriographie ... .
2.5.2.2.4. Nebennieren-Phlebographie .....
2.5.2.2.5. Urographie .....
2.5.2.2.6. Retropneumoperitoneum.....
2.5.2.2.7. Nebennieren-Szintigraphie.....
2.5.2.2.8. Etagen-Katecholaminbestimmung.....
2.5.2.2.9. Harnblasen-Diagnostik.....
2.6. B E H A N D L U N G U N D E R G E B N I S S E
2.6.1. Medikamentös-konservative Therapie.....
2.6.2. Chirurgische Therapie.....
2.6.2.1. Medikamentöse Vorbehandlung.....
2.6.2.2. Anästhesie.....
2.6.2.3. Operationsverfahren.....
2.6.2.4. Operationsletalität.....
2.6.2.5. Rezidive.....
2.6.2.6. Spätergebnisse.....
2.6.2.7. Phäochromozytom im Kindesalter.....
3. M A T E R I A L U N D M E T H O D I K
4. E R G E B N I S S E I M E I G E N E N K R A N K E N G U T
4.1. Häufigkeit der Symptome.....
4.2. Hypertonie-Formen.....
4.3. Präoperative Symptom-Dauer.....
4.4. Geschlechtsverteilung und Alter.....
4.5. Tumor-Lokalisation..... .....
4.6. Histologie.....
4.7. Operative Verfahren.....
4.8. Art-Diagnose.....
4.9. Begleiterkrankung.....
4.10. Lokalisations-Diagnostik.....
4.11. Prämedikation.....
4.12. Komplikationen.....
4.13. Postoperative Ergebnisse.....

5. D I S K U S S I O N
5.1. Häufigkeit der Symptome.....
5.2. Hypertonie-Formen.....
5.3. Präoperative Symptom-Dauer.....
5.4. Geschlechtsverteilung und Alter.....
5.5. Tumor-Lokalisation.....
5.6. Histologie.....
5.7. Operative Verfahren.....
5.8. Art-Diagnose..... .....
5.9. Begleiterkrankungen.....
5.10. Lokalisations-Diagnostik.....
5.11. Prämedikation.....
5.12. Komplikationen.....
5.13. Postoperative Ergebnisse.....
6. Z U S A M M E N F A S S U N G
7. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546818_0061

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die Bedeutung der rechtzeitigen Diagnose und Therapie von Hochdruckerkrankungen kommt in der Tatsache zum Ausdruck, daß bis zu 20% aller Menschen im Laufe ihres Lebens eine Hypertonie ausbilden oder zumindest hochdruckgefährdet sind (95). Der überwiegende Anteil der Hypertonieformen (75-90%) fällt auf die "primäre" oder "essentielle" Hypertonie, die nur symptomatisch mittels Dauermedikation behandelt werden kann (95).
Die "sekundären" oder symptomatischen Hypertonieformen mit renalem, kardiovaskulärem, endokrinem oder neurogenem Ursprung können grundsätzlich durch chirurgische Intervention angegangen werden. Auf Grund ihrer kausalen Therapiemöglichkeit stellen sie eine dankbare therapeutische Aufgabe dar.
Dies gilt in besonderem Maße für die Behandlung der Phäochromozytomerkrankung deren Behandlungsergebnisse in den letzten Jahren erheblich verbessert werden konnten. Voraussetzung für diese günstige Prognose ist jedoch,daß sich durch die hormonelle Dauereinwirkung noch keine fixierten sekundären Gefäßschäden ausgebildet haben. An Hand des vorliegenden Krankengutes sollen Früh- und Spätergebnisse nach chirurgischer Behandlung der Phäochromozytomerkrankung untersucht und über die Kenntnis der Spätprognose die Indikation zur operativen Behandlung überprüft werden.

2. LITERATURANALYSE

2.1. Definition

Phäochromozytome sind katecholaminproduzierende Tumore des "adrenosympathischen Systems" und können demnach sowohl im Nebennierenmark als auch im Bereich des sympathischen Grenzstranges lokalisiert sein. Bei chromaffinen Geschwulsten mit extraadrenaler Lokalisation spricht man von "Paragangliomen" (62,64).Den überwiegend benignen Phäochromozytomen sind die sehr viel selteneren malignen Phäochromoblastome gegenüberzustellen. Die Abgrenzung bezüglich der Dignität stößt auf Schwierigkeiten, über die später noch berichtet wird.
Ein nicht chromaffiner Tumor des Nebennierenmarks oder seiner Umgebung mit den Symptomen eines Phäochromozytoms wird in dem Begriff "Pseudophäochromozytom" umfaßt (51). Er soll sich als Folge einer mechanischen Irritation des Nebennierenmarks durch den Wachstumsdruck einer intra-oder unmittelbar paradrenal gelegenen Tumors (z.B. Lipome,Pankreasschwanztumoren,Nierencysten etc.) erklären (56,107).

2.2. Geschichte

FRAENKEL (33) berichtete erstmals 1886 über einen Fall mit paroxysmalen Attacken von Herzklopfen, Schwindel, Kopfschmerzen, Erbrechen und Gesichtsblässe, begleitet von einem harten Puls und Retinitis. Der Patient verstarb an seinem Leiden. An Hand der Autopsie wurde ein beiderseitiger Nebennierenmark-Tumor beschrieben, der als Todesursache angegeben wurde. Bereits 1893 beschrieb MANASSE (59) einen zweiten Fall, bei dem er die Chromaffinität der Tumorzellen nachwies. Der Pathologe PICK (80) schlug 1912 auf Grund der Anfärbbarkeit mit Chromsalzen und dem makroskopisch sichtbaren Grau der Zellen

den Namen "Phäochromozytom" vor. 1922 folgte dann durch LABBÉ (55) die Beschreibung der typischen paroxysmalen hypertonen Krisen in Zusammenhang mit einem Phäochromozytom, das post mortem bestätigt wurde. ROUX 1926 (88) bzw. MAYO, 1927 (61) gelang die erste erfolgreiche Operation eines Phäochromozytoms jedoch noch ohne präoperative Diagnosestellung.Dies gelang dann 1929 PINCOFF (81). Ein die Symptomatik des Phäochromozytoms erklärender Zusammenhang wurde 1929 durch RABIN (84) in Form einer adrenalinähnlichen Substanz gefunden. BEER und Mitarbeitern (9) gelang 1937 bei einem Patienten während einer hypertonen Krise der Nachweis aktiver Pressorsubstanzen im Blut, während die Bestimmung im Urin erst 1950 durch ENGEL und VON EULER (29) erfolgte. VON EULER (29) war es auch, der 4 Jahre zuvor die Existenz von Noradrenalin an den sympathischen Nervenendigungen nachgewiesen hatte. 1947 demonstrierte HOLTZ (48) die Anwesenheit von Noradrenalin als auch Adrenalin im Nebennierenmark.

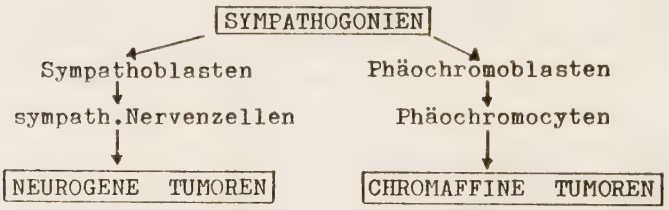
2.3. Pathologie

2.3.1. Embryologie

Die Zellen des sympathischen Grenzstrangs sowie des Nebennierenmarks haben einen gemeinsamen Ursprung in den Sympathogonien, die aus der ektodermalen Neuralleiste eingewandert sind (96). Das Nebennierenmark ist quasi als ein umgewandeltes sympathisches Ganglion anzusehen, was auch in der gemeinsamen präganglionären Überträgersubstanz (Acetylcholin) zum Ausdruck kommt (86).
Die Sympathogonien können sich nun auf zweierlei Weise weiter differenzieren. Zum einen über die Sympathoblasten zu sympathischen Ganglienzellen im Dienste der Erregungsleitung, zum anderen über Phäochromoblasten zu Phäochromozyten, denen die Fähigkeit der Erregungsleitung fehlt. Letztere produzieren und speichern Katecholamine, die bei Bedarf an das Blut abgegeben werden.

Die einzelnen Differenzierungsstufen der zellulären Entwicklungsreihen stellen Ausgangsstufen für die verschiedensten Tumore dar. Neurogene Tumore (Ganglioneurome,Neuroblastome) entstehen aus entarteten Sympathoblasten bzw. sympathischen Ganglienzellen und stellen Geschwülste des Säuglings- und des frühen Kindesalters dar. Chromaffine Tumoren resultieren aus Fehlentwicklungen der chromaffinen Entwicklungsreihe und lassen sich in die benignen Phäochromozytome und malignen Phäochromoblastome unterscheiden. Diese Gruppe der Tumoren sind in erster Linie Geschwülste des Erwachsenenalters (97).

Abb.1: Differenzierungsmöglichkeiten des Sympathogonien (nach SCHEGA) (97)



2.3.1.1. Genetische Aspekte

Über die familiäre Häufung des Phäochromozytoms wurde erstmals 1947 von CAIKINS und HOWARD berichtet (16).
STEINER (105) analysierte aus der Literatur 85 Fälle von 29 Familien. Es stellte sich heraus,daß bei gleicher Symptomatik wie bei dem solitären Phäochromozytom eine erhöhte Tendenz zum bilateralen Auftreten vorlag. Meist läßt sich das familiär vorkommende Phäochromozytom zwei genetisch unterschiedlich bedingten Krankheitsbildern zuordnen (117):

a) Neuroektodermale Dysplasie
b) Multiple endokrine Neoplasie, Typ 2
(MEN, type 2)

Die neuroektodermalen Dysplasien stellen Phakomatosen dar, die jede für sich familiär gehäuft vorkommen und sowohl untereinander kombiniert als auch in Begleitung mit dem Phäochromozytom angetroffen werden können. Die häufigste Phakomatose dieser Reihe findet sich in der Neurofibromatose VON RECKLINGHAUSEN, die nach HUME (49) immerhin mit 4% der Phäochromozytomfälle vergesellschaftet ist. Weitere assoziierte Mißbildungen des neurocutanen Systems sind die Angiomatosis v. HIPPEL-LINDAU, das STURGE-WEBER-Syndrom und die tuberöse Sklerose mit brachymetacarpalem Zwergwuchs (39).

Als Konsequenz dieser Befunde muß man beim Auftreten eines Phäochromozytoms nach café-au-lait-Flecken und cutanen Neurofibromen fahnden. Umgekehrt sollte das gleichzeitige Auftreten von Hochdruck und neuroektodermalen Hyperplasien den Verdacht auf ein zusätzliches Phäochromozytom lenken.
Der Begriff "MEN,type 2" geht auf STEINER (105) zurück, der das Phäochromozytom, das medulläre Schilddrüsen-Carcinom sowie den Hyperparathyreodismus in dieser Gruppe zusammenfaßte. Als gemeinsames Merkmal dieser drei Krankheitsbilder wurde die Neigung zu deren kombinierten Auftreten sowie ihre familiäre Häufung hervorgehoben.Da das medulläre Schilddrüsenkarzinom sich wahrscheinlich aus den parafollikulären Zellen der Schilddrüse entwickelt und diese Zellen als Produzenten von Thyrocalcitonin angesehen werden, drängt sich folgender kausaler Zusammenhang auf:Thyrocalcitonin senkt den Calcium-Spiegel im Blut, was die Nebenschilddrüsen zu verstärkter Aktivität in Form der Parathormon-Sekretion veranlaßt. Die Hyperplasie oder ein

Adenom der Nebenschilddrüsen wäre demnach eine logische Reaktion auf deren Stimulation. Hieraus ergibt sich wieder als Hinweis für die Praxis, bei Phäochromozytom-Patienten eine Calcitonin-Bestimmung im Serum vorzunehmen, um ein zusätzliches medulläres Schilddrüsencarcinom auszuschließen (53).
PEARSE (75,76,77) prägte inzwischen den Begriff der APUD-Reihe* , indem er neuroendokrine Gruppen von Zellen zusammenfasste, die sich durch die gemeinsame Sekretion von Polypeptid-Hormonen auszeichnet. Die Ausbildung der Multiplen endocrinen Neoplasie, Typ 2 ist somit auf eine genetisch bedingte Entgleisung von Zellen der APUD-Reihe zurückzuführen.
V.STUDNITZ und LJUNGBERG (106) unterstreichen diesen Befund, indem sie bei 6 Mitgliedern einer Familie mit gemeinsamen Auftreten von medullären Schilddrüsen-Carcinom und Phäochromozytom chromaffine Eigenschaften bei beiden Tumoren vorfanden.

Unabhängig von genetischen Gesichtspunkten muß als Begleiterkrankung des Phäochromozytoms die Cholelithiasis erwähnt werden.REMINE (87) fand immerhin bei 23,3% seines Patientengutes eine gleichzeitige Cholelithiasis.Diese kann auf die lipolytische Wirkung des Adrenalins zurückzuführen sein (62).

2.3.2. Lokalisation

Da das Vorkommen von Phäochromozytomen an die Existenz von sympathischem Nervengewebe gebunden ist, sind benigne chromaffine Tumoren im Nebennieren-

*fluorogenic Amine content, amine Precursor Uptake and the presence of amino acid Decarboxylase

mark oder im Bereich des thorakalen und abdominellen Grenzstrangs zu finden. Chromaffine Tumoren ausserhalb dieses Systems zeigen die Malignität von metastasierenden Phäochromoblastomen an.

Wie aus Tab. 1 hervorgeht, ist der überwiegende Anteil der Phäochromozytome im Nebennierenmark lokalisiert, wobei die rechte Seite bevorzugt zu sein scheint. Multiple Geschwülste finden sich zu einem Anteil von 10,1% (Tab.1), der bei Kindern auf 32% ansteigt (103). Extraadrenale Lokalisationen sind mit absteigender Häufigkeit das Zuckerkandl'sche Organ,die Aortenbifurkation, andere paraaortale Bereiche sowie der Nierenhilus. Sehr selten sind zerebrale, thorakale und vesikale Lokalisationen (11,73,74,89).

2.3.3. Häufigkeit

Noch 1970 bestand nach GITLOW (37) eine recht erhebliche Diskrepanz zwischen der Zahl an Phäochromozytomen, die der Pathologe gegenüber dem Kliniker zu Gesicht bekam. So wurden offensichtlich doppelt so viel Phäochromozytome autoptisch als klinisch gefunden (37).
Nach SCOTT (101) liegt der Anteil der klinisch diagnostizierten Phäochromozytome an der Gesamtzahl der Hypertoniker zwischen o,4 und 2%.

2.3.4. Alter und Geschlecht

Die Aufschlüsselung von 248 in der Literatur angegebenen und hierfür auswertbaren Phäochromozytompatienten (23,69,87,101) ergab ein Überwiegen der weiblichen Patienten mit 55,2% gegenüber 44,8% der männlichen Patienten.

AUTOR	Pat.-zahl	Tumorlokalisation					
		intra-adrenal	solitär rechts	solitär links	bilateral	extra-adrenal	multipel *
REMINE et al 1974	138	124	70	48	6	14	10
SCOTT 1976	44	37	15	19	3	7	3
DEOREO et al 1974	46	39	29	7	3	7	5
GRAHAM 1951	204	162	92	70	19	19	23
DAHL-IVERSEN 1959	18	13	9	4	1	1	2
SACK u. MÜHLHOFF 1977	50	35	20	15	1	5	10
EIGENES KRANKENGUT	22	20	12	9	-	2	-
GESAMT	522	430	247	172	33	55	53
PROZENT	100	82,4	47,3	33	6,3	10,5	10,1 %

Tab.1: Tumorlokalisation; Sammelstatistik (522 Fälle)

* (einschließlich bilateraler Tumoren)

Die Altersverteilung einer Sammelstatistik von 332 Fällen (52,69,87) ergab einen Häufigkeitsgipfel in der 5.Lebensdekade (s.Tab.2.)

2.3.5. Makroskopische Befunde

Die Größe der Phäochromozytome variiert beträchtlich. REMINE (87) gibt Werte von 1-16 cm im Durchmesser an, andere Autoren sogar bis zu 25 cm (117). WOCIAL und Mitarbeiter (124) fanden eine Korrelation zwischen hormoneller Aktivität des Tumors einerseits und Katecholamingehalt des Tumorgewebes, Tumorgröße und Art des induzierten Hochdrucks andererseits.
Danach sollen Tumoren mit hohem Katecholamingehalt vorrangig eine Metabolitenexkretion im Urin bewirken und eine paroxysmale Verlaufsform der Hypertonie auslösen.Diese Tumoren erreichen bis zu ihrer Entdeckung meist ein größeres Gewicht,da die klinischen Symptome durch die überwiegende Metaboliten-Exkretion zunächst nicht in Erscheinung treten (18).
Demgegenüber zeigen Tumoren mit geringerem Katecholamingehalt ein gegensätzliches Verhalten mit hohen Katecholaminwerten im Urin und entsprechender persistierender Verlaufsform der Hypertonie. Diese Tumoren erreichen ein geringeres Durchschnittsgewicht, da sie durch die hohe Katecholaminsekretion schon früh eine Hochdrucksymptomatik erzeugen. SATO und Mitarbeiter (94) bestätigen diesen Befund, indem sie nachwiesen,daß Phäochromozytompatienten mit Dauerhochdruck jünger sind und eine kürzere Krankengeschichte hinsichtlich des erhöhten Blutdrucks aufweisen.

Tabelle 2 : Altersverteilung

AUTOR	Pat.-Zahl	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80
ÖHMANN et al 1974	20	-	-	5	4	3	6	2	-
REMINE et al 1974	138	3	7	11	27	45	31	13	1
SAMMELSTATISTIK * n.KAUZEN 1972	174	2	32	21	30	36	27	14	2
EIGENES KRANKENGUT	22	-	1	3	8	8	2	-	-
GESAMT	354	5	40	40	69	92	66	29	3
PROZENT	100	1,4	11,3	11,3	19,5	25,9	18,6	8,2	0,8 %

* Sammelstatistik nach Kauzen von 174 Fällen aus den Jahren 1960-1971

Das Durchschnittsgewicht von gutartigen Tumoren liegt niedriger als das von bösartigen (87,117). So fand REMINE (87) bei 88 Patienten mit benignen Tumoren ein Durchschnittsgewicht von 113g gegenüber einem von 176g bei 10 Patienten mit bösartigen Tumoren.
Innerhalb der Nebenniere sind die Geschwülste zwar gegen die Nebennierenrinde kapselig abgegrenzt, verschmelzen jedoch mit dem normalen Nebennierenmarksgewebe (117). Makroskopisch zeigen die Phäochromozytome ein buntes Bild der Schnittfläche mit gelblichen, bräunlichen und rötlichen Farbtönen.Zentral können sie cystische Nekrosen und hämorrhagische Abschnitte aufweisen. Kalzifikationen können in der Tumorkapsel und in intraneoplastischen Cystenbälgen vorkommen (117).

2.3.6. Histologie

REMINE (87) unterscheidet mikroskopisch drei Erscheinungsbilder mit Angaben zu deren prozentualem Vorkommen:

a) epithelial: 55%
b) pleomorph : 43%
c) spindelzellulär: 2%

Die epitheliale Form stellt sich mit alveolär und bänderartig angeordneten Zellen, die ein granuläres, eosinophiles Zytoplasma aufweisen, dar. Blutgefäße sind zur Versorgung der Tumorzellen reichlich vorhanden.
Die pleomorphe Form variiert stärker in Gestalt und Größe der Zellen.Neben Riesenzellen rücken irregulär hyperchromatische,degenerierende Nuclei in den Vordergrund. Histochemisch lassen sich die Tumorzellen in adrenalinproduzierende A-Zellen und Noradrenalin produzierende N-Zellen differenzieren (51).

Normalerweise kommen beide Zelltypen nebeneinander vor, bei extraadrenalen Phäochromozytomen überwiegt jedoch weitgehend die Noradrenalinproduktion. Diagnostisch ist dies bereits ein erster Hinweis auf die wahrscheinliche Lokalisation.

2.3.7. Malignität

Es herrscht inzwischen allgemein die Auffassung, daß die üblichen histologischen Malignitätskennzeichen wie Mitosen,Riesenzellen,Nuklear-Pleomorphismus für das Phäochromozytom nicht zutreffen (49,87,89,117). Benigne Phäochromozytome können lokal in die Tumorkapsel penetrieren oder sogar in die V.cava einbrechen,ohne die Tendenz zur Streuung zu zeigen. Von einem Phäochromoblastom kann daher erst gesprochen werden, wenn chromaffine und hormonbildende Zellen dort gefunden werden, wo normalerweise solche Zellen nicht vorkommen (62); d.h. zum Beispiel in Knochen, Lunge, Leber oder lokalen Lymphknoten, wobei eine ossäre Prädilektion zu bestehen scheint.
Die Schwierigkeit der eindeutigen Festlegung der Dignität spiegelt sich in stark schwankenden Angaben der Malignomhäufigkeit wieder. So findet man in der Literatur Werte zwischen 2 und 15% (42,70,72,99,102,110).REMINE (87) berichtete bei seinen 138 Fällen über eine Malignitätsrate von 13,1%.SYMINGTON und GOODALL (110) berichteten bereits 1953 über 31 Fälle aus der Literatur, deren Überprüfung nur 7 Fälle mit eindeutiger Metastasierung ergab! Ein Hinweis auf multiple benigne Phäochromozytome ist sicherlich dann gegeben, wenn neben dem Tumorgewebe normales paraganglionäres Gewebe vorkommt.Phäochromoblastome weisen sich eher mit einer unauffälligen Phäochromozytom-Symptomatik aus, was sich auch in ihrem Sekretionsmuster ausdrückt.

Im Gegensatz zu gutartigen Tumoren scheiden sie bevorzugt Vorstufen der Katecholamine wie Dopa, Dopamin, Homovanillinmandelsäure aus (51).

2.4. Biochemie und Pharmakologie

2.4.1. Biochemie und Physiologie der Katecholamine

Adrenalin und Noradrenalin werden in unterschiedlichen, färberisch differenzierbaren Zellen gebildet, wobei die sympathischen Nervenendigungen kein Adrenalin, das Nebennierenmark jedoch überwiegend Adrenalin produzieren. Im Jugendalter produziert das Zuckerkandl'sche Organ Adrenalin, mit zunehmenden Alter wird diese Tätigkeit eingestellt. Diese Erkenntnisse decken sich mit dem Vorkommen von Adrenalin produzierenden Phäochromozytomen, die nahezu immer im Nebennierenmark oder im Zuckerkandl'schen Organ lokalisiert sind.

2.4.2. Biosynthese

Ausgangssubstanzen sind die Aminosäuren Phenylalanin oder Tyrosin, die über mehrere Reaktionsschritte in Noradrenalin, dieses durch Methylierung in Adrenalin umgewandelt wird:

Abb. 2: Biosynthese der Katecholamine

Phenylalanin ⟶ Tyrosin ⟶ DOPA ⟶ Dopamin ⟶ Noradrenalin ⟶ Adrenalin

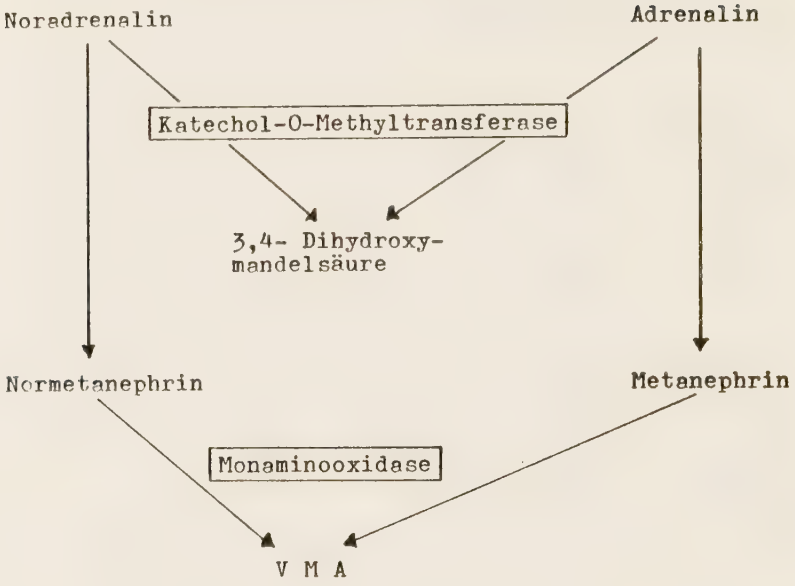
Innerhalb der Zellen werden die Katecholamine in besonderen Granula gespeichert, die zusätzlich ATP und hormonbindendes Protein enthalten (100).

2.4.3. Abbau der Katecholamine

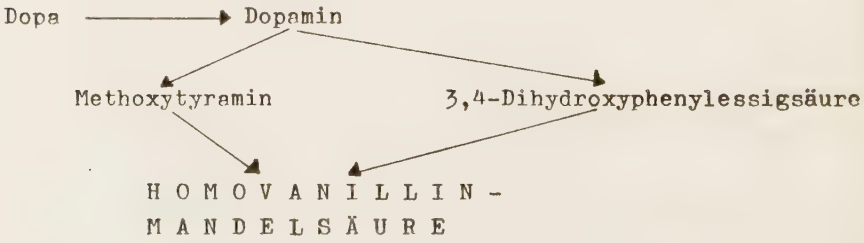
Als den Abbau katalysierende Enzyme treten die Monaminooxidase und die Katechol - O - Methyltransferase in Aktion:

Abb. 3: Abbau der Katecholamine

a) modifiziert nach Meurer (62)



b) modifiziert nach Meurer (62)



GREEF u. STROBACH (43,44) ermittelten in ihren Untersuchungen die Vanillinmandelsäure (VMA) und insbesondere die Metanephrine als die bedeutsamsten Metaboliten. REMINE (87) bestätigte diese Aussage, indem er bei der Bestimmung der Metanephrine nur 4 % falsch-negative Resultate erhielt gegenüber 21% und 29% bei den Katecholaminen bzw. VMA. Die Untersuchungen von GREEF u. STROBACH (43,44) ergaben weiterhin, daß VMA normalerweise in etwa 100-fach höherer Konzentration im Harn ausgeschieden wird als die Katecholamine. Letztere steigen jedoch beim Phäochromozytom auf Werte um mehr als das 20-fache an, wohingegen der VMA-Anstieg weniger ausgeprägt ist.
Bei den malignen Tumoren des sympathikoadrenalen Systems wie Phäochromoblastomen und Neuroblastomen ist die Katecholamin-Synthese gestört, so daß überwiegend Vorstufen der Katecholamine (Dopa,Dopamin) sowie deren Abbauprodukte (Homovanillinsäure) im Urin vorzufinden sind. Diese Tatsache kommt noch stärker in der Bildung eines Quotienten aus der Menge der Metaboliten zu derjenigen der Ausgangssubstanz des Katecholaminstoffwechsels zum Ausdruck (VMA/Katecholamine); d.h. Phäochromozytome zeigen niedrige Quotienten gegenüber hohen bei Neuroblastomen (43). Die Normalwerte der Katecholamine und ihrer Metaboliten schwanken in Abhängigkeit von der angewandten Bestimmungsmethode. Als Richtwerte sind die in Tabelle 3 wiedergegebenen Werte im Gebrauch.

Tab. 3 :

Normalwerte der Katecholamine und ihrer Metaboliten im Urin und im Plasma

Urin	(µg/die)	Plasma	(µg%)
Noradrenalin	10 -80	Noradrenalin	0,6
Adrenalin	20	Adrenalin	0,1
Metanephrin	1300		
Normetanephrin	1300		
VMA	2000-8000		

2.4.4. Pharmakologische Effekte der Katecholamine

Noradrenalin:

a) Gefäßwirkung

Neben einer Anhebung des systolischen und diastolischen Blutdrucks erhöht Noradrenalin durch Vasokonstriktion der peripheren Hautgefäße, aber auch der Muskelgefäße den peripheren Widerstand erheblich ($RR_{diastol.}$ ↑↑)

b) Herzwirkung

Die Herzwirkung äußert sich durch Gegenregulation des Vagus in einer ausgeprägten Bradykadie.

Adrenalin:

a) Gefäßwirkung

Hautgefäße werden verengt, Skelett- und Herzmuskelgefäße erweitert, so daß es insgesamt zu einer schwach ausgeprägten Wirkung auf den peripheren Widerstand kommt.

b) Herzwirkung

Positiv inotroper, chronotroper und dromotroper

Effekt:
Daraus resultiert ein Anstieg des systolischen Blutdrucks, des HMV, eine Tachykardie sowie eine Arrhythmiebereitschaft.

c) Stoffwechsel

Die hypermetabolisierende Wirkung durch β-Rezeptoren bedingt eine Glukosurie, Hyperglykämie, Anstieg der freien Fettsäuren und des Cholesterins sowie eine Erhöhung des Grundumsatzes. Beide Katecholamine fördern die Schweißsekretion.
Als sekundäre Ursache der katecholamin-induzierten Hypertonie sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen,Schwindel, Krampfanfälle und Paresen als Ausdruck zerebraler Durchblutungsstörungen anzusehen.

2.5. Symptomatologie und Diagnostik

2.5.1. Symptomatik

Die Symptomatik des Phäochromozytoms ist von so großer Vielfalt, daß der Tumor im angloamerikanischen Schrifttum als " The great mimic" bezeichnet wurde (93). Das Erscheinungsbild dieser Krankheit ist mehr oder weniger ausschließlich auf die Katecholamin-induzierten Wirkungen zurückzuführen. Die Hypertonie tritt abhängig von dem Verhältnis und Menge der ausgeschütteten Katecholamine in drei unterschiedlichen Formen auf:

1. das "klassische" Erscheinungsbild mit normalem Blutdruck und paroxysmalen hypertonen Krisen
2. der Dauerhochdruck ohne zusätzliche Blutdruckspitzen
3. der persistierende Hochdruck mit aufgepfropften, anfallsartigen hypertonen Krisen.

SACK (90) hat hinsichtlich der persistierenden Hochdruckform bei nahezu allen Dauerhypertonien aufgepfropfte Krisen durch kontinuierliche apparative Blutdrucküberwachung nachgewiesen.
Eine Auswertung der Hochdruckformen von 250 Patienten (23,69,87,101,126) aus der Literatur (Tab. 4) ergab:

Tab. 4: Hypertonieformen einer Sammelstatistik von 250 Patienten

Autor	Pat.-Zahl	Pers.H.	Parox.H.	Keine H.
ÖHMAN, et al 1974	20	6	14	-
SCOTT, et al 1976	33	18	13	2
REMINE, et al 1974	138	68	58	12
DEOREO, et al 1974	46	23	23	-
ZÜRCHER,NACHBUR 1975	13	5	8	-
Gesamt	250 (100%)	120 (48%)	116 (46,4%)	14 (5,6%)

Die Paroxysmen können über wenige Minuten bis Stunden andauern und mehrmals am Tag oder auch sehr viel seltener auftreten.Meist zeigen sie eine spontane Auslösung, jedoch sind auch ganze Reihen von Stimuli bekannt, die sie provozieren. So geben JOST et al (51) als auslösende Faktoren körperliche Anstrengung, Koitus, Bauchpressen

(Defäkation), Miktion, Husten, Niesen, Alkohol- und Nikotinabusus sowie Stehbelastung an. Es sei an dieser Stelle erwähnt, daß auch einige diagnostische Methoden exzessive Blutdruckanstiege provozieren können. Dies gilt insbesondere für die heute weniger gebräuchlichen pharmakologischen Tests, aber auch für blutige röntgenologische Untersuchungsmethoden wie Angiographie.

Die Symptome des Phäochromozytoms sind ganz weitgehend durch die pharmakologischen Wirkungen der Katecholamine bestimmt. Es scheint daher sinnvoll, einen pharmakologischen Abriß der Beschreibung der eigentlichen Symptomatik voranzustellen.

2.5.1.1. Pharmakologie

GOLDENBERG (40,41) arbeitete in seine experimentellen Untersuchungen den pharmakologischen Unterschied der Katecholamine heraus, in dem er Noradrenalin als das Kreislaufhormon und Adrenalin als das Herz-Stoffwechsel-Hormon kennzeichnete. In Abhängigkeit von der Konzentration kann jedoch das eine Hormon das andere zumindest zum Teil ersetzen.
Die pharmakologische Wirkung wird durch die Existenz unterschiedlicher Rezeptoren am Erfolgsorgan erklärt. Diese sogenannten α- und β- Rezeptoren kommen im wechselnden Verhältnis in der glatten Gefäßmuskulatur und der glatten Muskulatur des Bronchial- und Magen-Darm-Trakts vor. Außerdem finden sich β-Rezeptoren ohne α-Rezeptoren in Herz, Fettgewebe und Leber.
An der glatten Muskulatur wirken Katecholamine über α-Rezeptoren konstriktorisch, über β-Rezeptoren dilatatorisch.Die jeweils dominierende Verteilung der Rezeptoren bestimmt die katecholamin-induzierte Wirkung. Am Herz, im Fettgewebe und der Leber resultiert in jedem Fall ein stimulierender bzw. metabolisierender Effekt.

In Tab. 5 sind die Symptome nach der Häufigkeit ihres Auftretens aufgeschlüsselt.

Tab. 5: Häufigkeit von Symptomen
Sammelstatistik von 321 Fällen
(36,42,71,93)

Symptome	Pat.-Zahl	Prozent *
Kopfschmerzen	235	73,2%
Schweißausbrüche	185	57,6%
"Herzklopfen"	184	57,3%
Gesichtsblässe	126	39,3%
Übelkeit,Erbrechen	126	39,3%
Nervosität,Angstgefühl	102	31,8%
Schwächegefühl	99	30,8%
Brustschmerzen,	73	22,7%
Leibschmerzen	69	21,5%
Zittern	63	19,6%
Dyspnoe	60	18,7%
Sehstörungen	45	14,0%
Gewichtsverlust	45	14,0%
Hitzegefühl	42	13,1%
Schwindel	20	6,2%
Parästhesien	15	4,7%

* Die Summe der angeführten Zahlen ergibt mehr als 100%, da mehrere Symptome gleichzeitig vorkommen können.

Zu den Kardinalsymptomen der hypertonen Krisen sind das Auftreten von Herzschlagsynchronen, pulsierenden Kopfschmerzen, profuse Schweißausbrüche sowie "Herzklopfen" zu rechnen. Nach GIFFORD et al (36) wurden zumindest eines dieser 3 Symptome bei 73 von 76 Patienten gefunden.Seine Untersuchungen ergaben weiter,daß bei einem Drittel der Fälle die "Dreiheit der H's" vorlag: Hochdruck, Hyperglykämie, Hypermetabolismus.
Es muß berücksichtigt werden, daß das Symptomspektrum je nach Verhältnis oder Dominanz der Katecholamine stark variiert.
Bei überwiegender Noradrenalinsekretion des Tumors stehen meist exzessive Blutdrucksteigerungen im Vordergrund, die systolisch 300 mm Hg und diastolisch 200 mm Hg überschreiten können (92). Die starke Vasokonstriktion der peripheren Hautgefäße bedingt eine Kühle und blasse Haut, die insbesondere als Gesichtsblässe in Erscheinung tritt. Durch Gegenregulation des Vagus auf den erhöhten Blutdruck kann eine sehr ausgeprägte Bradykardie die Folge sein.
Bei einer Dominanz der Adrenalinsekretion stehen hypermetabolisierende und kardiale Auswirkungen im Vordergrund. Die Herzwirkung des Adrenalins kann sich in einer massiv gesteigerten Herzfrequenz (Tachykardie) äußern, die von pektanginösen Beschwerden begleitet sein kann. Letztere sind als Folgen eines koronaren Sauerstoffdefizits anzusehen, das aus der extremen Tachykardie resultiert. Hohe Adrenalinspiegel erhöhen zudem die Arrhythmiebereitschaft erheblich.
Der hypermetabolische Adrenalineffekt kann eine diabetische Stoffwechsellage (Glukosurie,Hyperglykämie) bedingen sowie die Neigung zur Gallen-

steinbildung beträchtlich erhöhen. Der gesteigerte Grundumsatz äußert sich in einer erhöhten Temperatur.
Die profusen Schweißausbrüche können durch beide Katecholamine ausgelöst werden und überdauern charakteristischerweise den Anfall. Eine Harnflut sowie eine extreme Müdigkeit und Abgeschlagenheit gehören zu den Merkmalen des Finalstadiums einer hypertonen Krise.
Ein über längere Zeit bestehendes Phäochromozytom, insbesondere mit persistierender Hypertonie, ist von Langzeitwirkungen der Katecholamine bzw. des durch sie ausgelösten Hochdrucks geprägt.
So findet man an zerebralen Symptomen Hirnblutungen (Hemiplegie), Paresen, Seh- und Sprachstörungen, neuralgische Beschwerden,zerebrale Krämpfe und psychische Veränderungen (91). Kardiale Schäden zeigen sich in Arrhythmien, Herzinfarkt, Linksherzinsuffizienz, Linksherzhypertrophie,- renale Schädigungen in Proteinurie, Oligurie, Urämie (51). Augenhintergrundsveränderungen bis zur Erblindung treten insbesondere bei Jugendlichen in den Vordergrund, zeigen jedoch gute Rückbildungstendenz (64).

An paraklinischen Befunden ist das Vorkommen eines latenten oder manifesten Diabetes mellitus (Hyperglykämie,Glukosurie) besonders häufig. Als weitere hypermetabolisierende Auswirkung tritt eine Vermehrung der freien Fettsäuren und des Cholesterins in Erscheinung, die das Auftreten von Gallensteinen erklären kann.Polyglobulien bzw. Polyzythämien können im Zusammenhang mit einer gesteigerten Erythropoetin-Sekretion gesehen werden (28). Inkonstante Leukozytosen, Beschleunigung der BSG sowie eine allgemeine Grundumsatzerhöhung (Steigerung der Körpertemperatur) gehören ebenfalls noch zum para-

klinischen Befund des Phäochromozytoms.
Bösartige Geschwülste weisen meist einen geringen Reifegrad auf. Da ihnen die spezifischen Leistungen der Katecholaminproduktion daher nicht möglich sind, besteht bei symptomlosen Phäochromozytomen der Verdacht auf Malignität.

2.5.1.2. Hyperreninismus

Als eine weitere Folge der überhöhten Katecholaminspiegel im Blut muß der mehrfach beschriebene Hyperreninismus und Hyperaldosteronismus gesehen werden (26, 113,118,119,121,123). Dieser Effekt kann auf Grund der Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems durch die Katecholamine hervorgerufen werden, jedoch ist auch eine direkte mechanische Wirkung durch Tumorkompression der Nierenarterie in seltenen Fällen denkbar.(121).VETTER et al (112) vermuten,daß die Katecholaminwirkung über β-Rezeptoren auf die Reninsekretion erfolgt. Das Ausmaß dieses Effektes scheint vom Verhältnis der Katecholamine und deren unterschiedliche Wirkung auf die β-Rezeptoren abzuhängen. So stellten sie eine sehr viel stärkere Reninstimulation durch Adrenalin als durch Noradrenalin fest.

2.5.1.3. Aktive Katecholamin-Myokarditis

VAN VLIET (115) wies bei 58% eines 26 Patienten umfassenden Krankengutes eine Myokarditis als Begleiterkrankung des Phäochromozytoms nach. Er stellte eine diffuse Myokarditis mit herdförmigen Degenerationen und Nekrosen der Herzmuskelzellen mit entzündlichen Infiltraten fest und bezeichnete diese Schädigungen als "aktive Katecholamin-Myokarditis". die katecholamin-induzierten Herzmuskelneurosen sind vorwiegend in der Innenschicht mit Prädilektion der beiden Papillarmuskeln und der Kammerspitze lokalisiert (10,24).

Die Myokarditis wird als Folge einer intrazellulären Calcium-Überladung gesehen (12,31). Hierbei führen hohe Katecholamin-Dosen zu einem exzessiven Calcium-Influx, was zu einer exzessiven Steigerung des ATP-Verbrauchs im Herzen führt. Das resultierende Energiedefizit setzt die Parenchymschädigung in Form der Herzmuskelentzündung und der Nekrosen.

2.5.2. Diagnostik

Die Diagnostik des Phäochromozytoms ist inzwischen so weit fortgeschritten, daß präoperativ nahezu jeder chromaffine Tumor erfaßt werden könnte.Umso mehr ist von Bedeutung, daß an die Möglichkeit des Phäochromozytoms angesichts der hohen Zahl der Hypertoniker überhaupt gedacht wird (95,96).

2.5.2.1. Artdiagnose

Die Grundlage der Stellung der Artdiagnose bildet heute die Bestimmung der Katecholamine und ihrer Metaboliten im Urin. Die wenigen falsch-negativen Resultate dieser biochemischen Untersuchungen treten meist im Zusammenhang mit der paroxysmalen Verlaufsform der Hypertonie auf (65).

2.5.2.1.1. Labordiagnostik

Die quantitative Analyse der Katecholamine und ihrer Metaboliten im 24 Std.-Urin hat den entscheidenden Fortschritt in der Artdiagnostik des Phäochromozytoms gebracht.
Die Metanephrine sind inzwischen neben den Katecholaminen und VMA als die verlässlichsten Parameter der biochemischen Diagnostik erkannt worden. So wies DEOREO (23) bei allen 25 Phäochromozytom-Patienten, die er einer Metanephrin-Bestimmung unterzog, pathologisch erhöhte Werte nach. REMINE (87) bestätigte diesen Befund, indem er bei 50 Patienten nur 4% falsch-negative Ergebnisse fand.

Demgegenüber wiesen die Katecholamine immerhin 21% und VMA sogar 29% falsch-negative Resultate auf. Bei Verdacht auf ein Neuroblastom ist die zusätzliche Homovanillin-Bestimmung von hohem Aussagewert (44,64).

Vorbedingung für die unverfälschte Durchführung der Urinuntersuchungen ist die Einhaltung einer bestimmten Diät, das Absetzen unten erwähnter Medikamente, sowie die Ansäuerung des Urins (44,125). Der Zusatz von 30-50ml einer 10%igen Schwefelsäure gewährleistet den Schutz der Katecholamine vor deren Oxidation (44).

An Lebens- und Genußmittel sollten Vanille, Bananen, Orangen,Nüsse, Kaffee und schwarzer Tee für mindestens 2 Tage gemieden werden (125). HENGSTMANN et al (47) untersuchten den Einfluß mehrerer Antihypertensiva auf die Ausscheidung der Katecholamine und ihrer Metabolite:

Beeinträchtigungen fanden sie durch Einnahme von Clonidin, Guanethidin und Guanoxan, durch α-Methyldopa nur eine Verfälschung der Katecholaminwerte und nicht der Metaboliten. Durch β-Sympathicolytica, Diuretica und Reserpin ergaben sich keinerlei Rückwirkungen.MÜHLHOFF et al (64) empfehlen alle Medikamente , bis auf evtl. notwendige Digitalis-Präparate 10 Tage vor der beabsichtigten Sammelphase abzusetzen. Hypertonikern, denen die Medikamente nicht ungefährlich entzogen werden können,sollten mit adrenergen Blockern (z.B. Dibenzyline ®) eingestellt werden (93).

Die quantitative Analyse des Urins wird fluorimetrisch und chromatographisch durchgeführt, wobei eine Menge von 200ml bei Kenntnis der Gesamtmenge des 24 Std.-Sammelurins als ausreichend angesehen wird (44,64).

Um etwaigen Urinsammelfehlern zu begegnen, ist es

vorteilhaft,die Kreatinin-Ausscheidung als Bezugsgröße zu Hilfe zu nehmen (62).
Art und Mengenverhältnis der ausgeschiedenen Katecholamine bzw. Metaboliten sollen schon Hinweise auf den Sitz des Tumors geben. So ist ein überwiegend Noradrenalin produzierender Tumor meist extraadrenal zu finden (4), jedoch gibt es Ausnahmen dieser Regel (38). VON EULER (29) kam bei Untersuchungen des Hormonspektrums zu ähnlichen Ergebnissen. Zeigte die Hormonanalyse des 24 Std-Urins erhebliche Adrenalinkonzentrationen, lag der Tumor im Bereich des Nebennierenmarks oder seltener im Zuckerkandl'schen Organ. Wurde fast ausschließlich Adrenalin ermittelt, war der Tumor in etwa 1/3 der Fälle extraadrenal und in 2/3 adrenal zu erwarten.
Hohe Katecholaminwerte bei niedrigem VMA-Wert deuten auf einen kleinen Tumor, niedrige Katecholaminwerte und hoher VMA-Wert auf einen großen Tumor hin (18,85,124).
Es sei noch erwähnt, daß STURM et al (107) bei etwa 3% aller Hypertoniker ohne Phäochromozytom erhöhte VMA-Werte fanden.

2.5.2.1.2. Pharmakologische Tests

Die pharmakologischen Tests unterscheidet man in Provokations- und Lysis-Tests.
Prinzip des Provokationstests ist es, vermehrt produzierte Katecholamine aus ihren Speichern freizusetzen. Bei positivem Testausfall muß der Blutdruck innerhalb von 1-3 Min. um mindestens 30 mm Hg systolisch und 20 mm Hg diastolisch ansteigen.
Der Lysis-Test beruht auf dem Nachweis eines Blutdruckabfalls infolge der adrenergen Blockade der übermäßig in das Blut ausgeschüttete Katecholamine und kommt bei persistierender Hypertonie mit Werten > 160 mm Hg zur Anwendung (z.B. Phentolamin-

Test) (51,92,125).
Nach v. STUDNITZ (106) sollten an pharmakologischen Tests nur noch der Tyramin- und der Glukagon-Test verwendet werden. Diese jedoch auch nur unter strenger Indikation, d.h. wenn nach zweimaliger Katecholaminbestimmung mit normalen Befunden ein begründeter Tumorverdacht bestehen bleibt (87).
v.STUDNITZ schlägt weiter vor, zunächst mit dem anscheinend nebenwirkungsfreien Tyramintest nach ENGELMANN und SJOERDSMA (27) zu beginnen und erst nach negativem Befund den Glukagontest (58) mit zunächst kleinen Dosen (0,1 - 0,2 mg) Glukagon anzuschließen. Da Tyramin nur die Freisetzung von Noradrenalin auslöst, hat dieser Test bei überwiegend Adrenalin sezernierenden Tumoren keine Bedeutung. Der Glukagon-Test ist infolgedessen zuverlässiger, da Glukagon die Ausschüttung beider Katecholamine veranlasst. Der stärkere Blutdruckanstieg bei Adrenalin produzierenden Phäochromozytomen zeigt aber auch hier eine gewisse Bevorzugung (106).MÜHLHOFF und SACK (65) empfehlen prinzipiell nur noch den Glukagon-Test nach vorheriger adrenerger Blockade durch Dibenzyline®. Simultan zu diesem Provokationstest lassen diese Autoren die Urinsammelphase ablaufen, um gleichzeitig einen "Anfallsurin" zu gewinnen. Zum Ausschluß von verfälschenden Faktoren sollten 10 Tage vor der Urinsammelphase möglichst alle Medikamente abgesetzt werden.Ansonsten haben die pharmakologischen Tests zu Gunsten der biochemischen Untersuchungsmethoden auf Grund der häufigen falsch-positiven oder falsch-negativen Resultate (4,23) und der Gefährdung für den Patienten durch gravierende Komplikationen völlig an Bedeutung verloren (64). So sind bei Histamintests sogar Todesfälle beschrieben worden (65).

2.5.2.1.3. Differentialdiagnose

Die Vielfalt der Phäochromozytom-Symptomatik führt oft zu diagnostischen Irrwegen, bis die richtige Diagnose gestellt wird. Es gilt daher insbesondere diejenigen Krankheitsbilder auszuschließen, die die anfallsweise oder die persistierende Hypertonie gemeinsam haben. STURM et al (107) stellten in einer Übersicht eine ganze Reihe von Möglichkeiten der Beeinflussung der Katecholaminausscheidung im Urin vor. An Erkrankungen, die mit einer Hypertonie verbunden sein können, fanden sie Herzinfarkt (32,68,83), Asthma bronchiale (54), chronische Hepatopathie, ausgeprägte Hyperthyreose, manifeste Niereninsuffizienz, Nierenarterienstenosen und Karkinoidsyndrom, an Medikamenten bestimmte Antihypertensiva, Sedativa, Tetracycline, Chinidin, Adrenalin- und Noradrenalin-Derivate, Sympathikomimetica, α-Methyl-Dopa und Salicylsäure.
In einer weiteren Auflistung führten sie pathogenetisch unterschiedliche Krankheitsbilder an, die von einer Hypertonie begleitet sein können: Phäochromozytom- und blastom, Neuroblastoma sympathicum, Pseudophäochromozytom, Nebennierenmarks-Hyperplasie, erhöhter Sympathikotonus, Polyneuritis, akute Porphyrie, Thallium-Intoxikation, Nikotinabusus, Polyradikulitis, GUILLAIN-BARRE,FEER-Syndrom (Akrodynie), "Cheese-Disease" (Therapie mit MAO-Hemmern).
STEIGLEDER et al (104) berichtete über ein operativ bestätigtes Phäochromozytom mit charakteristischer Symptomatik, bei dem Hautveränderungen auftraten, wie sie für die Akrocyanose und Livedo racemosa typisch sind. Bereits unter der präoperativen Behandlung mit Dibenzyline® verschwanden die lividen Verfärbungen der Akren.

Schließlich sei auch noch daran erinnert,daß im Verlauf von Schwangerschaften durch Tumorkompression infolge Kindsbewegungen hypertone Krisen ausgelöst werden können, die mit dem Bild einer Gestose zu vereinbaren wären (62,93).

2.5.2.2. Lokalisationsdiagnostik

Nach Sicherung der Artdiagnose muß das biochemisch vermutete bzw. bewiesene Phäochromozytom lokalisiert werden. Dies kann mit mehreren Untersuchungsmethoden geschehen (Tab.6), die jedoch eine unterschiedliche Treffsicherheit und differrierende Komplikationsraten aufweisen.

Tab.6: Lokalisationsdiagnostik bei Verdacht auf ein Phäochromozytom

I. Akustische Verfahren:
   Sonographie

II. Röntgenologische Verfahren:
   A) Computer-Tomographie
   B) Angiographie
      - Aortographie
      - selektive Nebennieren-Arteriographie
      - Phlebographie
   C) Pyelographie (u.Tomogramm)
   D) Retropneumoperitoneum

III. Radiologische Verfahren:
   Szintigraphie

IV. Chemische Verfahren:
   Etagen-Katecholaminbestimmung

2.5.2.2.1. Sonographie

Die Ultraschalluntersuchung stellt eine nicht invasive Technik dar, die Nebennieren-Tumoren ab einer Größe von etwa 30mm abbildet (21,60, 98).
Das Prinzip der Sonographie beruht auf der Schallreflexion an Gewebsgrenzen unterschiedlichen Schallwellenwiderstandes (34). Da Luft und Knochen ebenso wie Fettgewebe, einen hohen Schallwiderstand aufweisen, behindern sie den sonographischen Bildaufbau. Die Treffsicherheit der sonographischen Diagnostik wird bei Nebennierentumoren, die größer als 30mm im Durchmesser sind, zwischen 83% und 100% angegeben (21,60,98).Da Phäochromozytome oft von dieser Größe sind, erweist sich die Ultraschalluntersuchung anderen lokalisationsdiagnostischen Maßnahmen als gleichwertig. Vorteile sind die geringe Belästigung des Patienten, beliebige Wiederholbarkeit, keine Strahlenbelastung sowie fehlende Nebenwirkungen (98). Falschpositive Befunde können im linken Nebennieren-Bereich durch Überlagerung von Magenfundus, Milz oder Pankreasschwanz zustandekommen (60,98). DAVIDSON (22) erzielte bei 8 chirurgisch bestätigten Phäochromozytomen 8 richtig-positive sonographische Befunde. MARCHAL (60) erfasste von 7 angiographisch nachgewiesenen Phäochromozytomen 6 vorher sonographisch. GEBAUER (34) empfiehlt daher die Sonographie als primär lokalisationsdiagnostische Maßnahme zur Abklärung raumfordernder Prozesse.

2.5.2.2.2. Computer-Tomographie

Die Computer-Tomographie hat im Gegensatz zur Sonographie den Vorteil, standardisierte Querschnittsbilder zu liefern.

Durch Kontrastmittelgabe ist es möglich, die primär geringen Absorptionsunterschiede der abdominellen Organe zu erhöhen. Raumfordernde Prozesse werden durch Absorptionsminderung in den pathologischen Bereich sichtbar (35).
Unter Verwendung neuerer schneller Computer-Tomographen ist es möglich, Tumoren mit kleinerem Durchmesser als 30mm darzustellen. Damit sind auch normale Nebennieren abzubilden, was mittels der Sonographie nicht möglich ist. GEBAUER u. SCHERER (34) geben daher der Computer-Tomographie als nicht-invasives Verfahren der Lokalisationsdiagnostik den Vorrang vor anderen Methoden.

2.5.2.2.3. Arteriographie

Da die Arteriographie die Gefahr der Provokation von Katecholaminausschüttungen in sich trägt, sollte sie erst nach ausreichend langer und individuell dosierter spezifischer Vorbehandlung mit adrenergen Blockern ausgeführt werden (63). Diese Maßnahmen entsprechen denen der präoperativen Vorbereitung des Patienten.
So empfiehlt MÜHLHOFF (63) eine α-Rezeptorenblockade über mindestens 10-14 Tage bei einer individuellen Dosierung zwischen 20 und 240 mg Dibenzyline® täglich. Der Blutdruck soll unter dieser Prämedikation den systolischen Wert von 150 mm Hg nicht mehr überschreiten.Bei Auftreten von Tachycardien mit einem Puls von mehr als 80/min. sowie bei kardialen Rhythmusstörungen sollten zusätzlich β-Blocker (Dociton®)gegeben werden.(63,116). Wie bei dem operativen Eingriff sollte Regitin® auch bei der Durchführung der Angiographie bereit liegen.
Die Arteriographie kann sowohl transfemoral als auch translumbal ausgeführt werden, wobei letzteres Verfahren viele Nachteile hat (63).Wegen der

wechselnden Vielfalt der Vaskularisation der Nebenniere und der möglichen bilateralen oder extraadrenalen Lokalisation der Tumoren sollte die angiographische Untersuchung mit der Übersichtsaortographie begonnen werden (4,63). Ergibt die abdominelle Aortographie einen negativen Befund, so kann im Anschluss gleich die thorakale und pelvine Gefäßdarstellung durchgeführt werden (4,120).Bleibt auch bei dieser Untersuchung ein positives Resultat aus, erfolgt die Darstellung der Nebennieren-Vaskularisation mittels selektiver Angiographie (63).
Die selektive Nebennieren-Arteriographie besteht in der Injektion von Kontraststoffen in eine der Arterien, aus der die Nebennierenarterien hervorgehen (A.renalis, A.phrenica inferior, Aorta) (4). Entsprechend der dreigeteilten Vaskularisation der Nebenniere ist eine simultane Gesamtdarstellung des Organs nicht möglich (116), es werden jedoch störende Überlagerungen durch das Geflecht der Zöliakaläste, wie sie bei der Übersichtsaortographie vorkommen, ausgeschlossen (120).

MEURER (62) beschreibt mit der Pharmakoangiographie eine abgewandelte Form der Angiographie, wobei vor Kontrastmittelgabe Adrenalin in die betreffenden Gefäße injiziert wird. Da Tumorgefäße sich unter Adrenalineinfluß nicht kontrahieren, treten sie deutlicher in Erscheinung als andere Gefäße.

Als Komplikationen der Angiographie treten hypertone Krisen und kardiale Auswirkungen auf, denen jedoch durch entsprechende Prämedikation vorgebeugt werden kann. Ein seltenerer Zwischenfall besteht in der Spontanblutung in den Tumor im Gefolge einer selektiven Katheterisierung. Die Folge ist ein extremer Blutdruckabfall, der von MÜHLHOFF

et al (63) als plötzliche Entzugserscheinung auf vorher hohe Katecholaminspiegel gedeutet wird.
Das angiographische Bild ist nicht einheitlich (4), was darauf zurückzuführen ist, daß kleinere Tumoren häufig eine gut ausgebildete Vaskularisation zeigen, größere jedoch oft zystisch oder hämorrhagisch degeneriert sind (66,120).

2.5.2.2.4. Nebennieren-Phlebographie

Die venöse Drainage der Nebenniere erfolgt über eine Hauptvene und ermöglicht die einzeitige Gesamtdarstellung des Organs (3,14,50,116). Die Untersuchung erfordert dieselbe medikamentöse Vorbereitung und Absicherung wie die Arteriographie. Auf Grund der ungünstigeren anatomischen Mündungsverhältnisse der Hauptvene auf der rechten Seite liegt eine unterschiedliche Erfolgsbeurteilung der beiden Seiten vor.So fand CERNY 1970 für rechtsseitig lokalisierte Tumoren eine Erfolgsrate von 85% gegenüber 98% auf der linken Seite. VOEGELI (116) gibt der Phlebographie auf Grund der einzeitigen Gesamtdarstellung der Nebenniere den Vorzug vor der selektiven Arteriographie. Auch läßt sich mit der Phlebographie eine Etagen-Katecholaminbestimmung kombinieren (51). Jedoch beinhaltet die Phlebographie gegenüber der Arteriographie relativ hohe Komplikationsraten an der Nebenniere (8,13,17).
BAYLISS et al (8) wiesen an Hand einer Statistik von 394 veröffentlichten Fällen bei 5% der Patienten Komplikationen nach. Diese können sich in Form von Kontrastmittelextravasation mit anschließender intraadrenaler Blutung,Thrombosen der Adrenal-oder Iliakal-Venen oder einer Nebenniereninsuffizienz äußern.

2.5.2.2.5. Urographie

Die Aussagekraft dieser konventionellen Methode wird durch Überlagerung von linker Niere und Nebenniere eingeschränkt, so daß links ein Tumor erst ab 50mm Durchmesser erfaßt werden kann (116). Rechtsseitig sind die Verhältnisse etwas günstiger, so daß Tumoren bereits ab einer Größe von 2cm Durchmesser identifiziert werden können. REMINE (87) fand jedoch immerhin bei 31 Nephrotomogrammen von 46 Patienten richtig-positive Resultate, was einer Erfolgsquote von 67,4% entspricht.

2.5.2.2.6. Retropneumoperitoneum

Das Retropneumoperitoneum weist nach JOST (51) eine Treffsicherheit von etwa 50% auf und birgt auch die Gefahr der Auslösung von Blutdruckkrisen. Extraadrenale Tumoren werden meist gar nicht erfaßt, währenddessen sich bei intraadrenalen Tumoren oft Überprojektionen von Magenblase, Pankreasanteilen oder Duodenum ergeben (63). Die Methode kann heute als verlassen gelten.

2.5.2.2.7. Nebennieren-Szintigraphie

Die Szintigraphie ist eine nicht-invasive, nichttraumatische Untersuchungsmethode (109), die als erste schonende Lokalisationsmöglichkeit eingesetzt werden kann. Als radioaktiv markierte Substanzen können das Cholesterin sowie das Dopamin verwendet werden, wobei letzteres sich selektiv im Tumorgewebe anreichert (46). Die Szintigraphie mit J-19-Cholesterol ermöglicht lediglich, die Verdrängung oder Zerstörung der Nebennierenrinde durch das Phäochromozytom zu zeigen (62,109). Das ebenfalls nicht invasive Verfahren der Computer-Tomographie macht die Anwendung der Szintigraphie heute überflüssig.

2.5.2.2.8. Etagen-Katecholaminbestimmung und seitengetrennte Nebennierenvenenblut-Entnahme

Diese Untersuchungsmethode beinhaltet die abschnittsweise Blutentnahme aus der Vena cava mit nachfolgender Bestimmung der Katecholamine im Plasma. Nach Sondierung der V. femoralis wird der Katheter von der Peripherie zentralwärts vorgeschoben (95). Bei intraadrenalen Tumoren ist eine Seitenlokalisation des Tumors durch Katheterisierung der Nebennierenvene wegen der unterschiedlichen venösen Drainage möglich, währenddessen eine extraadrenale Lage nur eine Höhenlokalisation ermöglicht (45). Die geringsten Katecholaminwerte erhält man unterhalb der Tumorvenen, die höchsten in Höhe des Tumors und mit zunehmender Verdünnung zum Herzen hin wieder abnehmende Hormonkonzentrationen. MÜHLHOFF u. SACK (64) sehen in den kurzfristig stark schwankenden Katecholaminspiegeln im Blut sowie in der noch nicht ganz verlässlichen Plasma-Katecholaminbestimmung gewisse Probleme.

2.5.2.2.9. Harnblasendiagnostik

Als letztes diagnostisches Verfahren sei noch die Zystoskopie genannt, die bei der seltenen Lokalisation des Phäochromozytoms in der Harnblase zur Anwendung kommen kann. Sie ermöglicht den direkten Lokalisationsnachweis, wenn der Tumor von Paraganglien im Bereich des sympathischen Nervenplexus innerhalb der Blasenwandmuskulatur ausgeht (7). Die typische Symptomatik besteht kurz nach der Miktion durch Kontraktion der Blasenmuskulatur.

2.6. BEHANDLUNG UND ERGEBNISSE

2.6.1. Medikamentös-konservative Therapie

Die Therapie des Phäochromozytoms besteht in der Regel in der Tumorexstirpation (51,62,92, 122). Für eine zumindest zeitweilige medikamentös-konservative Therapie gibt es jedoch mehrere Indikationen.
So stellen inoperable maligne Phäochromoblastome, die mit einer Hypertonie verlaufen, die Anforderung an eine medikamentöse Dauertherapie mittels adrenerger Blockade. Da diese Patienten ohne medikamentöse Therapie oft an den Folgen der Katecholaminwirkung und nicht am Tumorwachstum sterben, kann die Lebenserwartung bei diesen malignen Phäochromozytomen verlängert werden (6). Kardiovaskuläre Komplikationen und auch Schwangerschaften können eine zeitweilige Kontraindikation zur chirurgischen Intervention bedingen (90). Zwischenzeitig kann man diese Patienten mit Blockersubstanzen in einen beschwerdefreien Zustand überführen (90).
Die adrenergen Blockersubstanzen kamen bereits 1951 in Form des α-Rezeptoren-Blockers Dibenzyline® (Phenoxybenzamin) erstmals bei der Phäochromozytombehandlung zur Anwendung (2). Es verging jedoch noch geraume Zeit, bis sich die Prämedikation durch adrenerge Blocker allgemein durchgesetzt hat. Heute ist die Bedeutung der Blockersubstanzen sowohl bei der Lokalisationsdiagnostik als auch bei den vorbereiteten Maßnahmen zur Operation anerkannt und wird nur noch von wenigen Autoren (23) als überflüssig angesehen.
Bei den β-Rezeptoren-Blockern haben zwei Präparate prinzipielle Bedeutung erlangt:

Das für den akuten Fall einzusetzende Phentolamin (Regitin®) und das Phenoxybenzamin (Dibenzyline®), das zur Dauermedikation geeignet ist. Beiden Stoffen ist gemeinsam, daß sie nach dem Prinzip der "medikamentösen Sympathektomie" wirken (63). Phenoxybenzamin ist eine Verbindung aus der β-Haloalkylreihe und korrespondiert ausschließlich mit den α-Rezeptoren. Der Wirkungseintritt erfolgt bei i.v.-Gaben nach etwa 1 Std. und ist über 2-3 Tage nachweisbar, während bei oraler Applikation die Wirkung später eintritt und nur 12 Std. vorhält (63).
Phentolamin ist für die Kupierung von akuten Blutdruckkrisen durch den schnellen Wirkungseintritt unentbehrlich. Die starken Nebenwirkungen (pectanginöse Herzbeschwerden, paroxysmale Tachyarrhythmien, Übelkeit, Erbrechen,Diarrhoe) verbieten jedoch den Dauereinsatz dieses Medikamentes.
Die Anfangsdosierung von Phenoxybenzamin sollte einschleichend gewählt werden (51,93) bis schließlich ein individuell sehr unterschiedlicher Wert der Tagesdosis von 20-240 mg erreicht wird. Kriterium der optimalen adrenergen Blockade stellt der konstant normale Blutdruck und eine Besserung der orthostatischen Regulationsstörung dar (90).
Ist die Hypertonie bereits renal fixiert, bleibt eine Normalisierung des Blutdrucks aus, jedoch werden Blutdruckspitzen unterdrückt (92).

2.6.2. Chirurgische Therapie

2.6.2.1. Medikamentöse Vorbehandlung

Der Erfolg einer Phäochromozytomoperation hängt auch von der Qualität der medikamentösen Vorbehandlung ab, die eine erhebliche Minderung der Kreislaufkomplikationen ermöglicht (64). Die Einstellung mit Phenoxybenzamin erfordert eine präoperative Vorbehandlung über mindestens 10 Tage (64).

Intra- und postoperativ zeigt sich die Wirkung von

Phenoxybenzamin durch eine Abflachung der Blutdruckschwankungen, die sonst während der Narkose-Einleitung und bei Manipulation am Tumor auftreten.Das durch die chronische Engstellung der Strombahn relativ verringerte Blutvolumen wird ohne Transfusion bereits präoperativ aufgefüllt. Nachteil der Phenoxybenzamin-Prämedikation ist, daß man intraoperativ durch Blutdruckspitzen bei der Palpation nicht mehr ersehen kann, ob vielleicht zusätzliche, nicht lokalisierte Phäochromozytome vorliegen. DEOREO (23) lehnt aus diesem Grunde auch die Anwendung von α-Rezeptoren-Blockern ab und unterstreicht die Bedeutung der präoperativen Volumensubstitution. Immerhin weist er an Hand einer Sammelstatistik mit 113 Fällen aus eigenem Krankengut und Krankengut der Mayoklinik (36) darauf hin, daß 112 Patienten nur mit präoperativer Volumensubstitution erfolgreich operiert wurden. MÜHLHOFF, SACK u. SCHEGA (64) empfehlen trotz Phenoxybenzamin-Gaben am Abend vor der Operation 1000 ml eines Plasmaexpanders zu verabreichen. Der β-Rezeptoren-Blocker Propanolol (Dociton®) ist zur Prämedikation bei Tachykardien mit einem Puls voh mehr als 80/min. und der Prophylaxe von Arrhythmien vielfach in Kombinationsbehandlung mit α-Rezeptoren-Blockern vorgeschlagen worden.

2.6.2.2. Anaesthesie

Als erste Maßnahme der medikamentösen Operationsvorbereitung wird von den meisten Autoren die beschriebene adrenerge Blockade vorgenommen. Eine Volumenauffüllung wird als zusätzliche Maßnahme 24 Std. präoperativ, aber auch als alleiniges präoperatives Vorgehen empfohlen (23,36).

Als Muskelrelaxans wird allgemein Curare oder Succinylcholin gegeben, Scopolamin oder Atropin zur Dämpfung der vagalen Reflexe. Scopolamin hat

gegenüber dem Atropin den Vorteil, keine Arrhythmien und Blutdrucksteigerungen zu provozieren (95).

Die Narkoseeinleitung erfolgt meist mit Pentothal oder Thiopental und wird mit Halothan oder Methoxyfluran in Gemisch mit Sauerstoff und Lachgas fortgeführt. Das Halothan zeigt einen Synergismus mit den Katecholaminen in Bezug auf die Arrhythmieauslösung, hat jedoch zusätzlich einen hypotensiven Effekt (Vasodilatation,Bradykardie) (11a,23). Bei Anwendung von Halothan ist die Bereithaltung von β-Rezeptoren-Blockern oder Lidocain zur Unterdrückung der Arrhythmien von besonderer Bedeutung (87,95,101,117).
Eine kontinuierliche Überwachung von Blutdruck, ZVD, Puls, Blutverlust und EKG durch den Anästhesisten wird allgemein durchgeführt (87,95). Noradrenalin (Arterenol®) sollte insbesondere nach Abbinden der Tumorvenen bereitgehalten werden, um einer Hypotonie begegnen zu können (87).

2.6.2.3. Operationsverfahren

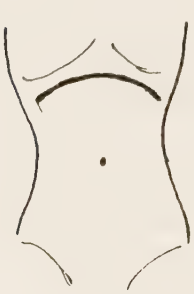
Nach VAN WAY (117) gibt es folgende Zugangsmöglichkeiten zur chirurgischen Entfernung eines Phäochromozytoms:

a) Der extraperitoneale posteriore unter Resektion der 11. oder 12. Rippe.
b) Der extraperitoneale posterolaterale Zugang
c) Transperitoneal von vorne mit vertikalem oder transversalem Oberbauchschnitt.
d) Transdiaphragmatisch thorakoabdominal von vorne.

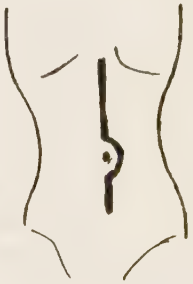
Die ersten beiden Möglichkeiten sind trotz des schonenderen Vorgehens (79,126) zunehmend verlassen worden, da keine Explorationsmöglichkeit gegeben ist (23,36,38a,87,95,117,122).
Durch die starke Verbesserung der lokalisations-

diagnostischen Methodik ist das Phäochromozytom heute in den meisten Fällen präoperativ lokalisiert. Dennoch wird allgemein wegen des relativ häufigen Vorkommens bilateraler Tumoren eine intraoperative Exploration empfohlen (23,36,87, 96,117,122). Diese soll beide Nebennierenlogen und das Grenzstrangebiet sowie paraaortale Bereiche und die Gegend der Aortenbifurkation umfassen. Nach REMINE (87) kann auf diesem Wege auch eine gleichzeitig vorliegende Cholelithiasis angegangen werden.
Die Schnittführungen des abdominellen Zugangs sind in Abb. 4 skizziert.

Abb.4:



querer Oberbauchschnitt



Medianschnitt

Die quere Oberbauchschnittführung wird von DEOREO (23) als adäquat für singuläre intraadrenale Tumoren angesehen, währenddessen die mediane Schnittführung von ihm bei extraadrenalen, multiplen Tumoren empfohlen wird. Bei Operationen ohne adrenerge

Blockade, kann die Lokalisation weiterer Tumoren durch den Blutdruckanstieg bei Palpation verifiziert werden, allerdings ist das Risiko der Blutdruckschwankungen größer.
Der vierte von VAN WAY genannte operative Zugang ist von einer erhöhten, postoperativen Komplikationsrate begleitet (117). Die Schnittführung erfolgt als querer Oberbauchschnitt, der über den Rippenrand der Tumorseite in den 8. Intercostalraum verlängert wird.
Bei bilateralen Tumoren mit beidseitiger Exstirpation soll möglichst normales Nebennierengewebe belassen werden, andernfalls ist noch intraoperativ eine Hydrocortison-Substitution einzuleiten (87).
PEZZALICH u. MANNIX (79) fanden bei der Auswertung von 210 Nebennierenoperationen bei abdominalem Zugang eine höhere Komplikationsrate als bei Flankenschnitten. Diese Komplikationen waren Wundinfektionen, subdiaphragmatischer Abszeß, Verletzungen von Pankreas, Milz, Nebennierenvenen und Portalvenen sowie Lungenatelektasien und traten bei 40,5% der Patienten mit Flankenschnitt und bei 72,9% der Patienten mit abdominellem Zugang auf.Dennoch wird heute in der Literatur wegen oben genannter besserer Exposition der kontralateralen Nebennieren-Loge und des Grenzstranggebietes allgemein dem transperitonealen Zugang von vorn der Vorzug gegeben (23,36,64,87,96,117,122).
Bei Patienten mit inoperablen, metastasierenden Phäochromozytomen ist eine kausale Therapie nicht möglich. Da auch die Anwendung von Zytostatika und Röntgenbestrahlung nicht sehr erfolgreich sind (93), ist in diesen Fällen nur eine relative Symptomfreiheit durch die Dauermedikation von adrenergen Blockern zu erreichen.

2.6.2.4. Operationsletalität

Die Operationsletalität konnte in den letzten 25 Jahren durch Verbesserung der perioperativen Maßnahmen und der Lokalisationsdiagnostik beträchtlich gesenkt werden. So errechnete PEIPER 1953 (78) noch eine Letalitätsquote von 20-30%, während 1966 die Letalität nach Veröffentlichungen von CROUT (19) bereits bei 13% lag. REMINE (87) fand in seinem umfangreichen Krankengut von 138 Fällen in den Jahren 1926-1970 eine Letalitätsrate von 2,9%. Hierbei ist anzunehmen, daß in den früheren Jahren des Beobachtungszeitraumes die Quote höher, in den letzten Jahren niedriger als der ermittelte Durchschnittswert lag.
MÜHLHOFF u. SACK (64,93) beschrieben in ihrem Krankengut von 30 Patienten, die von 1964-1972 operiert wurden, sämtliche Operationen ohne Operationsletalität seit der Einführung der adrenergen Blockade. DEOREO (23) weist mit 46 von 1952 - 1973 erfolgreich operierten Patienten, die präoperativ nur mit Volumensubstitution ohne adrenerge Blockade behandelt wurden, auf seine ebenfalls positive Bilanz ohne Operationsletalität hin.
Eine unterschiedliche Prognose ist nach REMINE (87) hinsichtlich der intra- oder extraadrenalen Tumorlokalisation zu stellen. So fand er in einem Krankengut von 14 Patienten mit extraadrenalen Phäochromozytomen eine Spätletalitätsrate von 28,6% gegenüber 6,5% bei 124 Patienten mit adrenaler Lokalisation. Die 5-Jahres-Überlebensrate differierte sehr stark in Bezug auf die Dignität des Tumors. Während sie bei Phäochromozytomen bei 96% lag und vergleichbar war mit einer Population ähnlichen Alters und Geschlechts, ergab sich bei Phäochromoblastomen ein signifikanter Unterschied mit 44% Überlebensrate (87).

2.6.2.5. Rezidive

Für die Rezidivhäufigkeit ermittelte REMINE (87) einen Wert von 9,8%; das Auftreten von Rezidiven erfolgte im Mittel 5,6 Jahre nach der Erstoperation. Intervalle bis zu 20 Jahren sind jedoch möglich (62).
Schwierigkeiten bestehen in einer eindeutigen Erkennung der Tumoren als multiple, rezidivierende Phäochromozytome oder als Metastasen, wenn die Lokalisation des erneut gefundenen Tumors der eines Paraganglioms entspricht. Dies gilt insbesondere, da die üblichen histologischen Malignitätskriterien nicht für das Phäochromozytom anwendbar sind (117).

2.6.2.6. Spätergebnisse

Eine Sammelstatistik von 145 Patienten (Tab.7) ergab in 71,7% eine postoperative Normalisierung des Blutdrucks, während 28,3% der Patienten hypertensiv blieben. Von 28 Patienten mit postoperativ persistierendem Hochdruck, die REMINE (87) angibt, hatten präoperativ 18 Dauerhochdruck, 9 paroxysmalen Hochdruck und 1 Patient keinen Hochdruck. SCOTT (101) berichtet über postoperativ persistierendem Hochdruck bei mehr als 1/3 seiner Patienten. Nach ÖHMANN (69) bleibt postoperativ der Dauerhochdruck eher bestehen als der paroxysmale Hochdruck.

Tab. 7: Spätergebnisse nach Phäochromozytomoperation
Sammelstatistik von 145 Patienten

Autor	Jahre postop. (Durchschnitts-werte)	normot.	hypert.	gesamt
ÖHMANN,etal 1974	5	13	4	17
SCOTT 1976	4	16	9	25
REMINE,et al 1974	1	75	28	103
gesamt		104	41	145

Eine Blutdruckkontrolle sollte bei den Tumorpatienten zeitlebens in regelmäßigen Abständen erfolgen und anfangs jährlich, später weniger häufig durch Bestimmung der Katecholamine und ihrer Metaboliten im Harn ergänzt werden (64,87,93,117).

2.6.2.7. Phäochromozytom im Kindesalter

Es sei noch auf einige Besonderheiten des Phäochromozytoms im Kindesalter gegenüber dem von Erwachsenen hingewiesen.
Bereits der Vergleich der Symptomatologie zeigt einige Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der einzelnen Symptome. So treten Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen beim Kind häufiger als beim Erwachsenen auf. Sehstörungen, die bei Erwachsenen seltener sind, kommen bei Kindern in 50% der Fälle vor (49). Da auch extreme Blutdrucksteigerungen ohne wesentliche subjektive Beschwerden toleriert werden, kommt es über lange Zeit zu einer Verschleierung des Krankheitsbildes (89).
Das klassiche Bild des Phäochromozytoms mit hypertonen Krisen tritt gegenüber dem Dauerhochdruck, der nach BACHMANN (5) in 87% der Fälle vorkommt, in den Hintergrund.Daraus folgt, daß bei Kindern mit Dauerhochdruck noch eher an ein Phäochromozytom gedacht werden muß als bei Erwachsenen (89).

Die Altersverteilung ergibt einen Häufigkeitsgipfel im Schulalter (6.-14.Lebensjaht) (5,89). Die Geschlechtsverteilung läßt bis zum 10. Lebensjahr ein eindeutiges Überwiegen der Knaben mit 72,8% erkennen (5).Im Pubertätsalter ist die Häufigkeit zwischen beiden Geschlechtern gleich verteilt. Nach STACKPOLE (103) soll eine Beziehung zwischen Auftreten der Menarche und der klinischen Manifestation des Phäochromozytoms bestehen.
HUME (49) fand in der Auswertung einer Sammelstatistik von 71 Kindern bei 54% eine bilaterale, multiple oder extraadrenale Lokalisation. Diese Tatsache unterstreicht die Bedeutung der Exploration während des chirurgischen Eingriffs und der Wahl des transabdominalen Zugangs.

Die Operationsletalität betrug nach einer Sammelstatistik von BACHMANN (5) bei 36 operierten Kindern bis 1955 noch 35%, Von 1955 - 1971 konnte diese Quote bei 60 operierten Kindern auf 13,5% gesenkt werden (5).
Einschließlich spät verstorbener Kinder resultiert nach BACHMANN immer noch eine Gesamtletalität von 20,6% in den Jahren nach 1955.
Wie bei der Therapie von erwachsenen Tumorpatienten haben also auch bei Kindern eine stark verbesserte Diagnostik und entsprechende Prämedikation zu einer erheblichen Senkung der Letalitätsrate geführt.

3. MATERIAL UND METHODIK

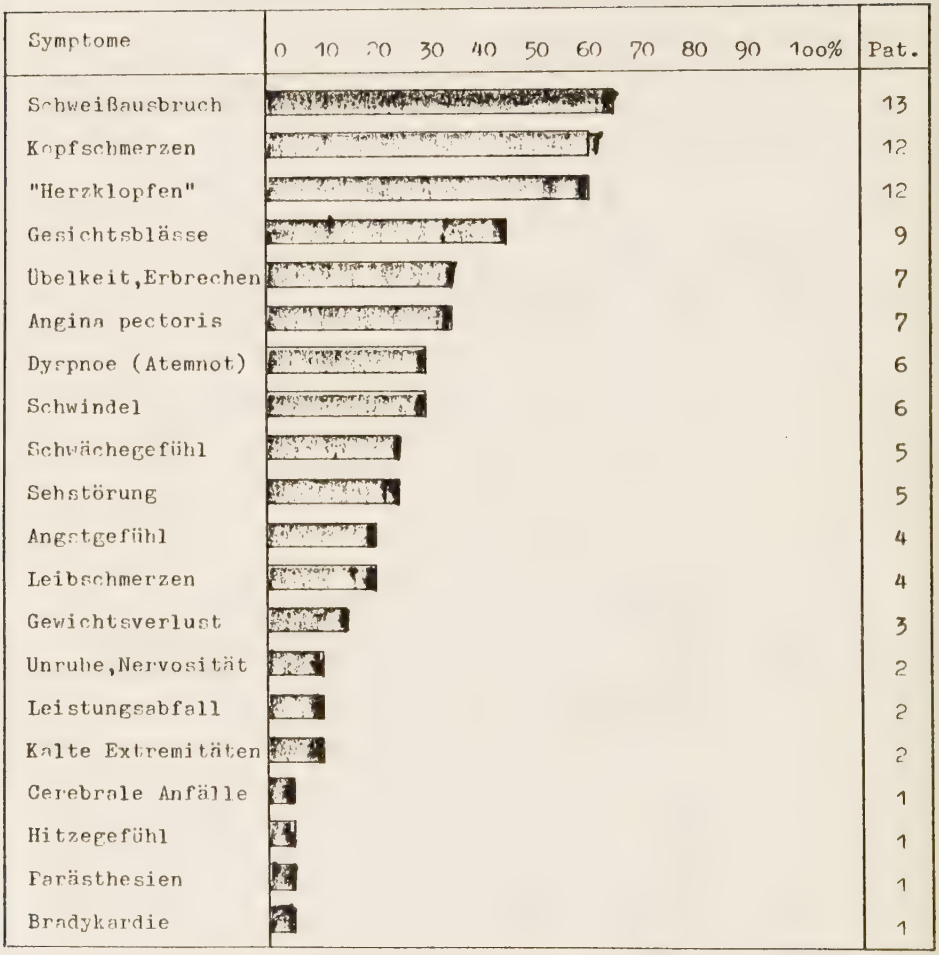
Vom 1.1.1966 bis 31.12.1977 wurden an der Chirurgischen Klinik der Universität München 22 Patienten (11 Männer, 11 Frauen) im Alter von 19-59 Jahren wegen einer Phäochromozytomerkrankung operiert. Die Behandlungsergebnisse wurden durch Auswertung der Krankenblätter sowie durch Nachuntersuchungen der Patienten gewonnen.

Ausgewertet wurden bei allen Patienten Symptome, Art und Höhe des Hochdrucks, präoperative Symptomdauer, Geschlecht, Alter, Tumorlokalisation, operatives Verfahren, Bestimmung der Katecholamine und/oder deren Metaboliten im Sammelurin, Begleiterkrankungen, Methode der Lokalisationsdiagnostik, Prämedikation, Histologie und postoperative Komplikationen.

16 Patienten wurden 4 Monate bis 11 1/2 Jahre postoperativ nachuntersucht. Dabei wurden die Spätergebnisse durch Blutdruckmessung und Bestimmung der Katecholaminmetaboliten (VMA und/oder Metanephrine) aus dem Sammelurin ermittelt. Erfaßt wurden außerdem Symptome und zwischenzeitlich aufgetretene Erkrankungen. Bei Patienten, die nicht vorstellig wurden, wurden die Daten über den betreffenden Hausarzt in Erfahrung gebracht. 6 der 22 Patienten waren zur Nachuntersuchung nicht mehr verfügbar (Tab. 17a).

4. ERGEBNISSE

4.1. Häufigkeit der Symptome



Tab.8: Häufigkeit der paroxysmalen Symptome des Phäochromozytoms im eigenen Krankengut.

4.2. Hypertonie-Formen

Von 22 Patienten hatten 5 (22,7%) einen Dauerhochdruck, 9 (40,9%) einen paroxysmalen Hochdruck und 8 (36,4%) einen Dauerhochdruck mit aufgepfropften Krisen.

a) Die Patienten mit Dauerhochdruck erreichten Blutdruckwerte
von 150 bis zu 230 mm Hg systolisch
und von 90 bis zu 140 mm Hg diastolisch

b) Die Patienten mit paroxysmalem Hochdruck erreichten Blutdruckwerte
von 180 bis zu 260 mm Hg systolisch
und von 110 bis zu 140 mm Hg diastolisch

c) Die Patienten mit Dauerhochdruck und aufgepfropften Blutdruckkrisen erreichten Blutdruckwerte
von 220 bis zu 250 mm Hg systolisch
und von 120 bis zu 180 mm Hg diastolisch

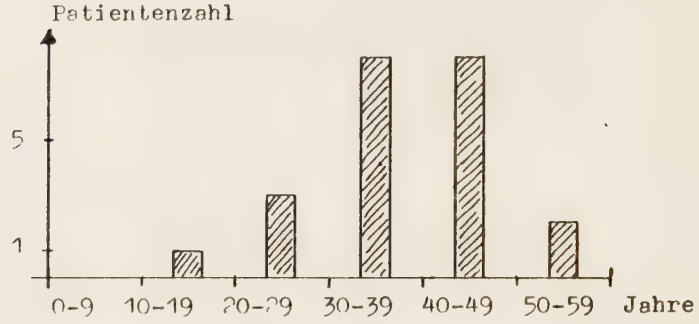
4.3. Präoperative Symptomdauer

Der Zeitraum zwischen erstmaligem Auftreten von krankheitsspezifischen Symptomen und dem Operationstermin betrug im Durchschnitt 5,2 Jahre. Die Symptomdauer reichte von 3 Monaten bis zu 20 Jahren. Ein Patient (Pat.Nr.20) zeigte seit 3 Monaten eine Phäochromozytomsymptomatik, seit 18 Jahren bestand eine Neurofibromatose von RECKLINGHAUSEN.

4.4. Geschlechtsverteilung und Alter

Von 22 Patienten waren 11 männlichen (50%) und 11 weiblichen (50%) Geschlechts. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation reichte von 19 - 59 Jahren und betrug im Durchschnitt 44 Jahre. Fast 3/4 der Patienten (72,7%) wurden in der 4. oder 5. Lebensdekade operiert.

Abb.5: Altersverteilung des eigenen Krankenguts (n=22)



4.5. Tumor-Lokalisation

intraadrenal :	20
links :	9
rechts :	11
extraadrenal :	2
solitär :	22
benigne :	22

Tab.8: Tumorlokalisation bei 22 Patienten (eigenes Krankengut)

Die extraadrenalen Phäochromozytome (Pat.8,22) waren paraaortal am Nierenhilus lokalisiert und entsprachen einem prozentualen Anteil von 9,1% aller Phäochromozytome.

4.6. Histologie

Tab.10: Histologische Befunde im eigenen Krankengut

Pat.Nr.	stark entwickeltes,fein granuliertes,braun pigmentiertes Zytoplasma	Polymorphie der Kerne	Hämorrhagische Bezirke	mehrkernige Riesenzellen	Gefäßreichtum	Herdförmige Nekrosen	Epithelialähnlich gelagerte Tumorzellen	Tumorzellhaufen	Infiltration der Kapsel	Hämosiderinablagerungen	Hyperchromasie der Kerne	Kompression des umgebenden Nebennierengewebes
1												
2	+		+					+				
3										+		
4		+	+	+								
5				+	+							+
6	+				+						+	
7		+				+						
8	+	+						+				
9	+	+	+	+	+							
10	+							+	+		+	
11	+	+	+	+	+							+
12	+			+			+					
13		+				+		+		+		
14		+	+			+			+	+		
15	+	+	+	+								
16	+		+		+		+					
17		+		+								
18		+		+					+			
19	+	+	+									
20	+		+			+						
21	+	+			+		+					
22	+		+	+	+	+	+					
Gesamt	13	12	10	9	7	5	4	4	3	3	2	2

4.7. Operative Verfahren

Der operative Zugang wurde bei 17 Patienten (77,3%) von abdominal, bei 5 Pat. (22,7%) von translumbal gewählt. Die Schnittführung bei abdominellem Zugang erfolgte in 11 Fällen als quere Oberbauchlaparotomie, in 6 Fällen als Längsschnitt. Das translumbale Vorgehen ist zunehmend zugunsten der Laparotomie verlassen worden. Von 10 Patienten, die in den Jahren 1974-1977 operiert wurden, sind 9 Patienten abdominal und nur noch 1 Patient translumbal angegangen worden.

4.8. Art-Diagnose

Tab.11: Präoperative Bestimmungen von Katecholaminen u.ihrer Metabolite im 24-Std-Sammelurin. Eigenes Krankengut (22 Patienten)

Pat.Nr.	VMA (mg/die)	Metanephrine (mg/die)	Adrenalin (µg/die)	Noradrenalin (µg/die)	Katecholamine (µg/die)
1	10,7	-	-	-	255
2	22	-	8	786	-
3	26	-	24	562	-
4	18,4	-	52,9	279	-
5	10,5	-	<20	80	-
6	70	-	-	-	>500
7	75	-	-	-	-
8	<8	2	-	-	-
9	24,7	8,1	-	-	-
10	27	16,6	-	-	-
11	60,8	34,2	-	-	-
12	14,3	-	-	-	700
13	16	-	-	-	-
14	-	6,6	-	-	-
15	8	8,3	-	-	-
16	20,6	2,4	-	-	-
17	8,7	-	748	616	-
18	12,0	-	-	-	-
19	12	2,6	40	160	-
20	17,3	-	183	461	-
21	12,0	-	-	-	-
22	10,3	4,6	-	-	-
Normalwerte bis	8	1,3	20	80	100

Tab.12: Wertigkeit der Sammelurinanalysen im eigenen Krankengut

Urinausscheidung	gesamt	richtig-pos.	falsch-neg.
VMA	21	20	1
Metanephrine	9	9	-
Adrenalin	7	5	2
Noradrenalin	7	6	1
Katecholamine	3	3	-

4.9. Tab.13: Begleiterkrankungen im eigenen Krankengut

Diabetes mellitus	:	11	50 %
Leukozytose	:	5	22,7%
Struma	:	5	22,7%
Cholelithiasis	:	3	13,6%
Nierenarterienstenose	:	2	9,0%
Neurofibromatose v. RECKLINGHAUSEN	:	1	4,5%

4.10. Tab.14: Lokalisationsdiagnostik.Eigenes Krankengut

Methode	gesamt	richtig(+)	falsch(-)
Etagen-Katecholaminbest.	3	3	-
Pyelographie (u. Tomographie)	13	6	7
Computer-Tomographie	2	2	-
Arteriographie	17	15	2
NN-Phlebographie	1	-	1
Retropneumoperitoneum	8	7	1
Sonographie	2	1	1

4.11. Prämedikation

16 der ?? Patienten haben Phenoxybenzamin in Mengen zwischen 10 und 170mg/die bekommen. Patienten ohne Prämedikation stammten vor allem aus dem Patientengut der früheren Jahre.

4.12. Tab.15: Postoperative Komplikationen im eigenen Krankengut

Harnwegsinfekt	:	? Pat.
Nachblutung mit Reoperation	:	? Pat.
Wundheilungsstörung	:	1 Pat.
Wundhämatom	:	1 Pat.
Pneumonie	:	1 Pat.
Hypoglykämisches Koma	:	1 Pat.

4.13. Postoperative Ergebnisse

Das intraoperative Vorgehen bestand bei 13 Patienten in einer Tumorexstirpation, bei 9 Patienten in einer Adrenalektomie.
Alle ?? Patienten überlebten die chirurgische Intervention, was einer Operationsletalität von 0% entspricht.
Von 6 der ?? Patienten waren keine Spätergebnisse verfügbar. Die übrigen 16 Patienten waren zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung am Leben, davon 4 mit erhöhten Blutdruckwerten. Die biochemischen Urinuntersuchungen ergaben bei allen 16 Patienten einen negativen Befund.
Langzeitergebnisse wurden bei den 16 Pat. zwischen 4 Mon. und 11 1/? Jahren postoperativ erhoben.Der durchschnittliche postoperative Beobachtungszeitraum betrug 4,? Jahre.

Tab. 16: Blutdruck-u.Katecholaminausscheidungs-Kontrollen während des postoperativen Krankenhausaufenthaltes (Eigenes Krankengut)

Pat.Nr.	Blutdruck (mm Hg)	VMA (mg/die)	Metanephrine (mg/die)
1	150/90	-	-
2	120/75	2,9	-
3	130/80	8,4	-
4	180/100	4,5	-
5	110/80	-	-
6	135/90	10,5	-
7	130/80	-	-
8	195/140	norm.	2,0
9	110/75	-	-
10	170/90	6,5	1,4
11	130/90	-	-
12	115/85	-	-
13	120/80	-	-
14	130/80	<8	<1,3
15	100/60	<8	<1,3
16	120/80	4,0	-
17	130/85	-	-
18	140/90	-	-
19	120/90	3,9	-
20	130/90	norm.	norm.
21	120/80	-	-
22	130/90	2,9	<1,3

Tab. 17a: Spätergebnisse im eigenen Krankengut. Zahl und Alter der nachuntersuchten Patienten

Pat.Nr.	♀	♂	Nachuntersuchung ja/nein	Alter bei Nachuntersuchung (Jahre)
1 P.R.		+	+	60
2 C.M.	+		-	
3 L.W.	+		+	34
4 M.W.	+		+	50
5 H.B.	+		-	
6 T.W.	+		+	46
7 W.W.		+	+	46
8 H.W.		+	-	
9 J.B.		+	+	42
10 A.R.	+		+	51
11 W.K.		+	+	50
12 J.B.	+		-	
13 M.P.		+	+	34
14 R.K.		+	+	35
15 M.O.	+		-	
16 E.M.	+		+	35
17 A.K.		+	+	61
18 I.V.		+	-	
19 J.W.		+	+	52
20 E.E.	+		+	29
21 M.M.	+		+	46
22 J.P.		+	+	19

Tab. 17b: Spätpostoperative Ergebnisse im eigenen Krankengut

Pat.Nr.	Blutdruck (mm Hg)	VMA (mg/die)	Metanephrine (mg/die)	postop. (Jahre)
1	150/90	<8	<1,3	11,5
3	160/100	<8	<1,3	9,5
4	180/100	<8	0,9	9
6	130/80	-	<1,1	7,5
7	130/70	<8	<1,3	6,5
9	105/70	<8	1,2	5
10	160/95	<8	0,4	4,25
11	140/80	<8	-	3
13	130/80	<8	1,3	3,5
14	130/85	<8	<1,2	2,5
16	130/80	4,0	0,9	2
17	140/95	5,1	0,4	1,4
19	170/95	<8	<1,3	1
20	130/90	<8	1,2	0,35
21	140/90	-	0,9	0,5
22	140/80	<8	<1,2	0,4

Eine Analyse der postoperativ hyperton gebliebenen Patienten ergab folgendes Bild:

Ein Patient (Nr.3) zeigte einen labilen Hochdruck. Hierbei lagen unsere postoperativ bestimmten Blutdruckwerte bei 160/100 mm Hg, währenddessen die Patientin zu Hause durch eigene Blutdrucküberwachung Werte zwischen 120/85 und 145/100 mm Hg feststellte.
Ein Patient (Nr.4) hat links eine Senkniere, die als mögliche Ursache für den labilen Hochdruck angesehen werden kann. Bereits präoperativ wurde durch ein Infusions-Nephrotomogramm ein atypisch hoher Ureterabgang ermittelt und die Blutdruckwerte waren sowohl früh- als auch spätpostoperativ mit 180/100 mm Hg erhöht.
Ein Patient (Nr.10) weist einen grenzwertigen Blutdruckwert von 160/95 mm Hg auf, der frühpostoperativ (3 Monate nach der Operation) noch bei 170/90 mm Hg lag. Die Bestimmung der Katecholaminmetaboliten ergab 1 Woche postoperativ noch erhöhte Werte mit 3,2 mg/die für die Metanephrine und 10,6 mg/die für VMA. Diese Werte sanken bis 3 Wochen postoperativ auf 1,4mg/die für die Metanephrine und 6,5mg/die für VMA ab. Der Metanephrinwert lag zu diesem Zeitpunkt also noch immer leicht über dem Grenzwert von 1,3mg/die. Spätpostoperativ, 4 1/4 Jahre nach der Operation, waren dann jedoch beide Werte mit 8 mg/die VMA und 0,4mg/die Metanephrine im Bereich der Norm.
Ein Patient (Nr.19) zeigte einen leicht erhöhten essentiellen Hochdruck von 170/95 mm Hg, der frühpostoperativ nicht vorhanden war. Da die Katecholaminmetaboliten mit 5,1mg/die, VMA mit 0,4mg/die und die Metanephrine nicht erhöht waren, scheidet ein Phäochromozytomrezidiv als mögliche Ursache aus.

Bei allen 16 Patienten, die spätpostoperativ nachuntersucht wurden, fanden sich keine erhöhten Urinwerte der Katecholaminmetaboliten.

Zwischenzeitliche Erkrankungen traten bei den Patienten Nr. 15 und Nr. 17 auf.

Ein Patient (Nr.15) wurde 1977 wegen eines metastasierenden Ovarial-Carcinoms operiert, das jedoch wieder rezidivierte und seither zytostatisch behandelt wird. Die Prognose ist durch diesen Tumor infaust und dürfte als echte Zweiterkrankung unabhängig von dem operierten Phäochromozytom anzusprechen sein.
Ein Patient (Nr.17) zeigte seit Sommer 1977 wegen einer generalisierten Arteriosklerose eine zunehmend belastungsabhängige Angina pectoris. Der Patient wurde am 6.März 1978 mit einem aortocoronaren Bypass versorgt.

5. D I S K U S S I O N

5.1. Häufigkeit der Symptome

Der Vergleich der Häufigkeit der Symptome im eigenen Krankengut mit der einer Sammelstatistik aus der Literatur (Tab.5) ergibt ein ähnliches Bild. So resultieren aus beiden statistischen Erhebungen Schweißausbrüche, Kopfschmerzen, "Herzklopfen", Gesichtsblässe, Übelkeit und Erbrechen als vorrangig vertretene Symptome. Es ist auffallend, daß von dem eigenen Krankengut nahezu jeder vierte Patient Sehstörungen als Begleitsymptom angab. In 2 Fällen (Pat. 21,22) führte eine Sehverschlechterung den Patienten über die Augenklinik zur Diagnosestellung des Phäochromozytoms. Zwei Patienten (Pat. 3,6) berichteten, die Anfallssymptomatik durch Kompression des Nierenlagers (Bücken) herbeiführen zu können.

5.2. Hypertonie-Formen

In der Literatur (Tab.4) werden die Hypertonieformen nur in die persistierende oder die paroxysmale Verlaufsform unterschieden. So ermittelten SCOTT (101) und REMINE (87) ein Überwiegen der persistierenden Hypertonie, ÖHMANN (69) und ZÜRCHER, NACHBUR (126) ein Überwiegen der paroxysmalen Hypertonie, währenddessen DEOREO (23) eine gleiche Verteilung der Hypertonieformen feststellte.
Eine Analyse des eigenen Krankengutes ergab immerhin in 36,4% der Patienten eine Kombination beider Hochdruckformen, d.h. einen Dauerhochdruck mit aufgepfropften Blutdruckkrisen.

5.3. Präoperative Symptom-Dauer

Zu dem Auftreten krankheitsspezifischer Symptome ist zu sagen, daß mehrmals ein erhöhter Blutdruck

über lange Zeit bestand und erst sehr viel später die Krisensymptomatik dazu kam. Meist führte erst das paroxysmale Erscheinungsbild zur Diagnosestellung der Krankheit.

Bei dem Patienten mit der Begleiterkrankung der Neurofibromatose VON RECKLINGHAUSEN (Pat.Nr.20) bestanden Café-au-lait-Flecken und Neurofibrome bereits über 17 Jahre bis ein überhöhter Blutdruck festgestellt wurde. Die Anfallssymptomatik trat erst in den letzten 3 Monaten vor der Operation auf.

Als charakteristisch sei auch die Krankengeschichte des Patienten Dr. W.W. (46 J., männlich, Pat. Nr.7) genannt, dessen Krankheit erst 3-4 Jahre nach Auftreten der ersten krankheitsspezifischen Symptome diagnostiziert wurde:

1967: Beginnende Neigung zu Schwitzen, fortlaufende Gewichtsabnahme (ca. 25kg innerhalb von 2 Jahren), Abnahme der Leistungsfähigkeit sowie Unverträglichkeit von Alkohol und Nikotin und nachfolgender Übelkeit.

April 1970: grippaler Infekt mit nachfolgender Verstärkung der Symptome

Juni 1970: Auftreten von Herzjagen sowie Schmerzen in der Herzregion. Häusliche Behandlung unter der Diagnose "Myokarditis" über 3 Monate. Die kurzanhaltenden Attacken (3-5 min.) waren von Blässe, Übelkeit,Schwitzen und Kopfschmerzen begleitet. Sie traten vorwiegend nachts ohne Abhängigkeit von der Lage oder bestimmten Bewegungen auf.

Sept./Okt.1970: Aufenthalt im Bundeswehrkrankenhaus Koblenz zur stationären Abklärung. Es konnte keine exakte Diagnose gestellt werden. Verdacht auf Myokarditis. Der Patient litt weiterhin an Schwächezuständen, Herzjagen sowie Kopfschmerzen, die zeitweise anfallsartigen Charakter aufwiesen.

März 1971: Entlassung aus stationärer Behandlung mit anschließender Penicillin-Cortison-Stoßbehandlung, was jedoch eher eine Verschlechterung der Symptome brachte. Im Anschluß erfolgte die Einweisung in das Kreiskrankenhaus Pasing zur stationären Abklärung des Krankheitsbildes.
Unmittelbar vor der Aufnahme (am 27.5.71) ereignete sich eine erste bedrohliche Krise mit rasenden Kopfschmerzen, Blässe, Schwitzen, Übelkeit und Erbrechen sowie Tachycardie mit vorübergehenden Bewußtseinsstörungen. Es wurde nach entsprechenden laborchemischen und röntgenologischen Untersuchungen die Diagnose "rechtsseitiges Phäochromozytom" gestellt. Blutdruckanstiege wurden bis auf 250/125 mm Hg bei einem Puls von 165/min. gemessen.
Vom Kreiskrankenhaus Pasing erfolgte schließlich die Verlegung in die I.Chirurgische Universitätsklinik München zur chirurgischen Therapie.
Die Operation erfolgte am 15.6.71 in Form einer Exstirpation eines "übermannsfaustgroßen" Tumors. Postoperativ sanken die Blutdruckwerte auf 130/70 mm Hg und betrugen bei der Nachuntersuchung 6 Jahre später ebenfalls 130/70 mmHg.

5.4. Geschlechtsverteilung und Alter

Die Geschlechtsverteilung der Patienten des eigenen Krankengutes ergab ein gleichwertiges Bild mit jeweils 11 Patienten männlichen oder weiblichen Geschlechts.
REMINE (87) gibt demgegenüber ein leichtes Überwiegen des weiblichen Geschlechtes mit 54,4% an, wohingegen DEOREO (23) ein leichtes Überwiegen des männlichen Geschlechts mit 56,5% ermittelte.
Das durchschnittliche Operationsalter von 44 Jahren liegt in Übereinstimmung mit Angaben aus der Literatur (23,52,87) im 5.Lebensjahrzehnt.

5.5. Tumorlokalisation

Die Auswertung der Phäochromozytomlokalisation ergab in 2 Fällen (9,1%) eine extraadrenale Lage, was praktisch identisch ist mit Angaben aus der Literatur (Tab.1). Bezüglich der Dignität ist zu erwähnen,daß bei 2 Patienten (Nr.14,18) eine Infiltration der Kapsel vorlag, ohne daß Zeichen der Metastasierung zu finden waren.Der Patient R.R. (35 J.,männlich, Pat. Nr. 14) wies 2 1/2 Jahre postoperativ normale Blutdruck- und Kontrollwerte der Katecholaminausscheidung auf, währenddessen der andere Patient (I.V., 45 J., männlich, Pat. Nr. 18) zur Spätuntersuchung nicht verfügbar war. Jedoch hatte sich auch bei diesem Patienten der Blutdruck unmittelbar postoperativ normalisiert.

5.6. Histologie

Die histologischen Befunde ergaben die charakteristischen Merkmale für benigne Tumorzellen wie "mehrkernige Riesenzellen, Polymorphie der Kerne, hämorrhagische Bezirke,Gefäßreichtum, herdförmige Nekrosen".
in 3 Fällen wurde eine Infiltration der Kapsel beschrieben, jedoch ohne weitere Anzeichen auf Malignität (siehe Tab.10).

5.7. Operative Verfahren

Die Tatsache,daß ca. 10% der Phäochromozytome extraadrenal lokalisiert sind (Tab.1) erfordert ein operatives Vorgehen, das die maximale Explorationsmöglichkeit beinhaltet. DieserForderung wird mit der abdominalen Schnittführung Rechnung getragen, die auch in unserem Krankengut in den letzten Jahren durchgeführt wurde.

5.8. Art-Diagnostik

Eine Auswertung der präoperativen Bestimmungen von

Katecholaminen und ihrer Metaboliten im 24-Std.-Sammelurin ergab,daß alle Phäochromozytome durch die VMA- oder Metanephrin-Bestimmung biochemisch erfaßt wurden. Die VMA-Bestimmung, die bei 21 Patienten durchgeführt wurde, ergab nur in einem Fall ein falsch-negatives Ergebnis. Dieses wurde jedoch durch eine richtig-positive Metanephrin-Bestimmung korrigiert. Die Metanephrin-Untersuchung ergab in allen Fällen (9 Pat.)richtig-positive Ergebnisse, darunter auch ein Patient (Nr.21), bei dem keine VMA-Bestimmung gemacht wurde.
Die Katecholamine des Sammelurins wurden nur in 3 Fällen bestimmt; die 3 richtig-positiven Ergebnisse erlauben jedoch auf Grund der geringen Fallzahl keine Aussage.

5.9. Begleiterkrankungen

Zwei der Begleiterkrankungen, nämlich die Neurofibromatose von RECKLINGHAUSEN und das medulläre Schilddrüsen-Karzinom, sind hervorzuheben.
Die Neurofibromatose von RECKLINGHAUSEN (Pat E.E., 29 J., weiblich, Nr. 20) ist den neuroektodermalen Dysplasien zuzuordnen und tritt nach HUME (49) immerhin in 4% mit dem Phäochromozytom assoziiert in Erscheinung. Ein familiäres Vorkommen war bei der Patientin nicht zu ermitteln.

Dies war jedoch der Fall bei der Patientin Th.W. (39 J., weiblich, Pat. Nr. 6) neben einem Phäochromozytom ein medulläres Schilddrüsen-Karzinom aufwies. Bereits der Vater der Patientin war an einem inoperablen Schilddrüsen-Karzinom erkrankt. Dieses familiär gehäufte Auftreten von Phäochromozytom, med. Schilddrüsen-Karzinom und Hyperparathyreodismus ist in dem Begriff "MEN,type 2" (Multiple Endokrine Neoplasie) zusammengefaßt (53,105)

Beide Fälle geben den Hinweis bei Neurofibromen als auch bei medullärem Schilddrüsen-Karzinom in Kombination mit einer Hypertonie an ein Phäochromozytom zu denken.
Ebenso sollte das Vorliegen eines Phäochromozytoms die Veranlassung dazu geben, genannte Begleiterkrankungen diagnostisch auszuschließen.
Die starke Häufung des Diabetes mellitus und der Leukozytose dürfte auf die Stoffwechselwirkungen des Adrenalin zurückzuführen sein (52).

Ein vermehrtes Auftreten der Cholelithiasis in Assoziation mit dem Phäochromozytom deckt sich mit Angaben aus der Literatur (87). Auch hier erscheint eine Stoffwechselwirkung des Adrenalin in Form der gesteigerten Lipolyse als mögliche Ursache (62).
Eine Nierenarterien-Stenose trat in 2 Fällen (Pat.Nr. 8,16) in Kombination mit dem Phäochromozytom in Erscheinung. Davon wurde 1 Patient (Pat. Nr.8) wegen der Nierenarterien-Stenose operiert und erst intraoperativ die Diagnose "Phäochromozytom" gestellt. Die Arterienstenose dieses Patienten war angiographisch gesichert und stellte sich intraoperativ als nicht so ausgeprägt dar, daß sie korrigiert werden mußte. Bei der Patientin E.M. (33 J., weiblich,Pat. Nr.16)lag auch nach der Entfernung des Tumors noch ein praepoststenotischer Drucksprung vor, so daß revaskularisiert werden mußte. Die präoperativ ermittelte Reninaktivitätserhöhung war bereits ein Hinweis auf diese funktionell wirksame Nierenarterienstenose.

5.10. Lokalisations-Diagnostik

An lokalisationsdiagnostischen Maßnahmen wurden im eigenen Krankengut folgende Methoden verwendet:

Pyelographie (13 Pat.), Arteriographie (17 Pat.), Phlebographie (1 Pat.), Retropneumoperitoneum (8 Pat.), Etagen-Katecholaminbestimmung (3 Pat.), Sonographie (? Pat.), und Computer-Tomographie (? Pat.).

Die Pyelographie mit oder ohne Tomographie ist in der Hochdruckdiagnostik zur Abklärung sekundärer Hypertonien meist durchgeführt, bevor die Art-Diagnose erstellt ist. Bei diagnostiziertem Phäochromozytom ist sie jedoch als Lokalisationsmethode ungeeignet, was durch 7 falsch-negative Befunde des eigenen Krankengutes unterstrichen wird. Daher wurde bisher der Arteriographie bei der Lokalisations-Diagnostik der Vorzug gegeben. Immerhin sind aus 17 Arteriographien des eigenen Krankengutes nur 2 falsch-negative Befunde hervorgegangen.

Die Nebennieren-Phlebographie kann von ernsten Komplikationen begleitet sein (8). So kam es im eigenen Krankengut bei dem einzigen Patienten, bei dem diese Lokalisationsmethode durchgeführt wurde, zu einer Nierenvenenthrombose. Sie wurde in gleicher Sitzung mit der Phäochromozytomexstirpation und einer Gefäßplastik an der Nierenarterie ausgeräumt.

Die Etagen-Katecholaminbestimmung stellt ein weiteres invasives Verfahren dar, das in unserem Krankengut bei drei Patienten durchgeführt wurde und jedes Mal richtig-positive Resultate erbrachte. In schwierigen Fällen sollte diese Lokalisationsmethode daher weiter verwendet werden.

Das Retropneumoperitoneum ist für die Darstellung extraadrenaler Tumoren nicht geeignet, so daß man von dieser Methode abgekommen ist. Von unseren intra- bzw. unmittelbar paraadrenalen Tumoren konnten allerdings 7 von 8 Tumoren mit dem Retro-

pneumoperitoneum erfaßt werden.
Die erst in den letzten Jahren eingeführten Verfahren wie die Sonographie und die Computer-Tomographie lassen bei der geringen Patientenzahl noch keine sicheren Rückschlüsse zu. Immerhin ergaben diese den Patienten wenig belastenden Methoden bei der Computer-Tomographie in beiden gemachten Fällen richtig-positive Ergebnisse.
Die Sonographie ergab 1 positiv-richtiges und 1 positiv-falsches Resultat, sollte jedoch wegen der Einfachheit des Verfahrens dennoch durchgeführt werden.

5.11. Prämedikation

Die Prämedikation mit Phenoxybenzamin hat sich bei der Behandlung unserer Patienten bewährt und zunehmend durchgesetzt. Seit 1973 ist nur noch in einem Fall (Pat.Nr.15) ohne Vorbehandlung mit Phenoxybenzamin vorgegangen worden. Die Dosierung variierte individuell sehr stark und sollte einschleichend vorgenommen werden.
Nur noch wenige Autoren (23,36) lehnen die adrenerge Blockade als präoperative Maßnahme ab und plädieren für eine Volumensubstitution. Dieses Vorgehen ermöglicht, an Hand des intraoperativen Blutdruckverlaufs festzustellen, ob vielleicht zusätzliche präoperativ nicht lokalisierte Tumoren vorliegen.

5.12. Komplikationen

Postoperativ waren in 2 Fällen Revisionen erforderlich. Bei der Patientin J.B. (35 J., weiblich, Pat. Nr.12) mußte noch am Operationstag das Abdomen wieder eröffnet werden. Ein Milzkapselriß hatte zu einer Hämatombildung an der Operationsstelle geführt und machte eine Splenektomie erforderlich. Im zweiten Fall mußte eine Sickerblutung

aus dem Operationsgebiet revidiert werden (Pat.Nr.19). Bei einem Patienten (Pat. Nr.20) kam es noch am Operationstag zu einem hypoglykämischen Koma mit einem Blutzuckerwert von 24mg%, das erkannt und folgenlos behoben werden konnte. In der Literatur (?) wird über einen ähnlichen Fall berichtet, bei dem es nach Phäochromozytomexstirpation ebenfalls zu einer ernsten Hypoglykämie kam. Er empfiehlt daher sowohl bei der Medikation von adrenergen Blockern als auch unmittelbar postoperativ eine exakte Blutzuckerüberwachung.
Nach PORTE (8?) kommt es durch Adrenalin zu einem Absinken der Insulinkonzentration des Serums.Bei Absetzen der Adrenalin-Infusion resultiert ein starker Anstieg der Konzentration des immunoreaktiven Insulins, was durch gleichzeitige Propanolol-Gabe noch gesteigert wird.

5.13. Postoperative Ergebnisse

Bewertungsmaßstab für die Heilung der Phäochromozytomkrankheit war die Symptomfreiheit sowie die Normalisierung des Blutdrucks und der Ausscheidung der Katecholamin-Metaboliten im 24-Std-Sammelurin.

Früh-postoperativ lag bei 3 Patienten (Nr. 4, 8, 10) ein erhöhter Blutdruck, bei einem Patienten (Nr.8) gleichzeitig ein erhöhter Metanephrinwert vor. Leider war dieser Patient zur Spätuntersuchung nicht mehr verfügbar. Ein anderer Patient (Nr.6) wies frühpostoperativ einen erhöhten VMA-Wert bei normalisiertem Blutdruck auf. Dieser Patient zeigte spätpostoperativ eine Normalisierung sowohl der Urin- als auch der Blutdruck-Werte.
Spät-postoperativ lag bei 4 Patienten(Nr. 3,4, 10,19)ein erhöhter Blutdruck vor, was 25% der zu

diesen Nachuntersuchungen verfügbaren 16 Patienten entspricht. Diese Angaben decken sich in etwa mit denen aus der Literatur, wie die Sammelstatistik von 145 Patienten (Tab.6) zeigt. Die Auswertung dieser Ergebnisse dreier Autoren (69,87,101) ergibt bei 28,3% der operierten Patienten ein Weiterbestehen der Hypertonie.

Die Operationsletalität lag bei unserem Krankengut bei 0%. Andere Autoren wie DEOREO (23), MÜHLHOFF u. SACK (64,93) und REMINE (87) berichten über gleichwertige positive Operationsergebnisse mit 0% (23,64,93) bzw. 2,9% (87).

6. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird zunächst eine Literaturanalyse über das Phäochromozytom gegeben.
Das eigene Krankengut umfaßt ?? Patienten, die an der Chirurgischen Universitätsklinik in München im Zeitraum von 1966 - 1977 operiert wurden. Frühergebnisse wurden durch eine Auswertung der Krankenblätter, Spätergebnisse durch eine Nachuntersuchung mit Ermittlung von Blutdruckwerten und Bestimmung der Katecholamine und ihrer Metaboliten im Urin gewonnen. Die Patienten waren jeweils zur Hälfte männlichen- bzw. weiblichen Geschlechts und erreichten ein durchschnittliches Operationsalter von 44 Jahren. Alle Phäochromozytom-Tumore waren benigne, davon ?0 intraadrenal, ? extraadrenal gelegen. Der operative Zugang wurde in 77,3% von abdominal gewählt. Eine Prämedikation mit α- Rezeptoren-Blockern wurde bei 16 der ?? Patienten durchgeführt. Die Operationsletalität betrug 0%; die Langzeitergebnisse wurden zwischen 4 Monaten und 11 1/? Jahren postoperativ (im Mittel nach 4,? Jahren) erhoben.

16 der ?? Patienten waren zur Nachuntersuchung verfügbar, die in keinem Fall ein Rezidiv ergab. 4 der nachuntersuchten Patienten (?5%) wiesen eine Hypertonie auf, jedoch ohne erhöhte Werte der Katecholaminmetabolitenausscheidung. Bei allen anderen Patienten ergaben die Urinanalysen für VMA und die Metanephrine Werte im Bereich der Norm. Die Hochdruckrezidive waren demnach in keinem Fall durch ein Phäochromozytom-Rezidiv verursacht. Wegen des auch in der Literatur beschriebenen per-

sistierenden Hochdrucks bei 20-30% der Patienten sollten postoperative Kontrollen und gegebenenfalls eine weitere Hochdruckabklärung bzw. Therapie auch bei operierten Phäochromozytompatienten durchgeführt werden.

7. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ALLEN,C.T.B., IMRIE,D.: Hypoglycomia following excision of pheochromocytoma. Can.Med.Assoc.J. 116 (1977) 367

2. ALLEN,E.V.,BANNON, W.G.,UPSON,M.jr., HURZENGA,K.A.,BASTRON, J.A.,WAUGH,M.: New sympatholic and adrenolytic drug. Clinical studies on pheochromocytoma and essential hypertension. Trans.Assoc.Amer.Phycns.64 (1951) 109

3. ANSON, B.J.,CAULDWELL, E.W.,PICK,J.W.,BEATON, L.E.: The anatomy of the pararenal system of veins with comments on the renal arteries. J.Urol. 60 (1948) 714

4. ANDRESEN,J.,MIIETIC,T., HONORE,M.: Problematik der Phäochromozytomdiagnose. Roentgenblätter, 29 (1976) 107

5. BACHMANN,K.D.,ZIADI,J.: Über das Phäochromozytom im Kindesalter Fortschr.Med. 89 (1971) 537

6. BANNON,W.G.,ALLEN,E.V.: Effect of adrenolytic drugs on pheochromocytoma with functioning metastatic lesions. Proc.Mayo Clin. 27 (1952) 459

7. BARWICH,D.: Das Phäochromozytom der Harnblase. Dtsch.Med.Wschr. 99 (1974) 1506

8. BAYLISS,R.I.S.,EDWARDS, O.M.,STARER,F.: Complications of adrenal venography. Brit.J.Radiol. 43 (1970) 531

9. BEER,E.,KING,F.H., PRINZMETAL,M.: Pheochromocytoma with demonstration of pressor (adrenalin) substance in the blood preoperatively during hypertensive crisis. Ann.Surg. 106 (1937) 85

10. BERSCH,W.,BÜHLER,F., KREINSEN,U.: Ein pathomorphologischer Beitrag zur Kenntnis der sogenannten Epinephrin-Myokarditis.Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen. Virchows Arch.Abt.A. 360 (1973) 45

11. BESTERMAN,E.,BROMLEY,L., PEART,S.: An intrapericardial pheochromocytoma Brit.Heart J. 36 (1974) 318

11a. BINGHAM,W.,ELLIOT,J., LYONS,S.M.: Management of anaesthesia for pheochromocytoma. Anaesthesia 27 (1972) 49

12. BLOOM,SH.,DAVIS,D.L.: Calcium as mediator of isoproterenolinduced myocardial necrosis. Amer.J.Path. 69 (1952) 459

13. BOOKSTEIN,J.J.,CONN,JW., REUTHER,SR.: Intra-adrenal hemorrhage as a complication of a adrenal venography in primary aldosteronism. Radiology 90 (1968) 778

14. BUSCH,W.: Die arterielle Gefäßversorgung der Nebennieren. Virchows Arch.Path.Anat. 324 (1954)688

15. CAHILL,F.G.: Pheochromocytoma. Bull.N.Y.Acad.Med. 29 (1953) 749

16. CAIKINS,E.,HOWARD,J.E.: Bilateral familial pheochromocytoma with paroxysmal hypertension. J.Clin.Endocrinol.Metab. 7 (1947) 475

17. CERNY,J.C.,NESBIT,R.M., CONN,JW.: Preoperative tumor localisation by adrenal venography in patients with primary aldosteronism.A comparison with operative findings. J.Urol. 103 (1970) 521

18. CROUT,J.R.,SJOERDSMA,A.: Turnover and metabolism of catecholamins in patients with pheochromocytoma. J.Clin.Invest. 43 (1964) 97

19. CROUT,J.R.: Catecholamines and the circulatory system.Pheochromocytoma. Pharmacol.Rev. 18 (1966) 651

20. DAHL-IVERSON,E.: 18 pheochromocytomas.Clinical aspects and surgical results. Acta Chir.Scand. 116 (1959) 118

21. DAVIDSON,J.K.,MORLEY,P., HURLEY,G.D.,HOLFORD,N.G. Adrenal venography and ultrasound in the investigation of the adrenal gland. An analysis of 58 cases. Brit.J.Radiol. 49 (1975) 519

22. DAVIDSON, J.K.: Adrenal venography and ultrasound in the investigation of adrenal disease. In:Kröpelin,T.:Pathologie und Radiologie von Hochdruck-und Nierenerkrankungen.Stuttgart:Thieme,1977

23. DEOREO,G.A.jr.,STEWART, B.H.,TARAZI,R.C., GIFFORD,R.W.: Preoperative blood transfusion in the safe surgical management of pheochromocytoma.A review of 46 cases. J.Urol. 711 (1974) 715

24. EICHBAUM,F.W.,ZYNGIER, S.: Inhibition of adrenergic cardiopathies by drugs. Arch. Kreisl.-Forsch. 62 (1970) 56

25. ENDRES,P.,SIEGENTHALER, W.,BAUMANN,K.,GYSLING,E., RUBLI,H.,SCHÖNBECK,M.: Die Plasma-Renin-Aktivität im peripheren venösen Blut unter verschiedenen Stimulationsbedingungen. Dtsch.Med.Wschr. 94 (1969) 1049

26. ENGEL,A.,VON EULER,U.S.: Diagnostic value of increased urinary output of noradrenaline and adrenaline in pheochromocytoma. Lancet 2 (1950) 387

27. ENGELMANN,K.,SJOERDSMA, A.: A new test for pheochromocytoma. J.Amer.Med.Assoc. 189 (1964) 107

28. ESSERS,U.,MÜHLHOFF,G., RAHN,K.H.: Increased secretion of erythropoietin in pheochromocytoma Med.Welt 28 (1977) 877

29. EULER VON,U.S.: Specific sympathomimetic ergone in adrenergic nerve fibres (sympathin) and its relations to adrenaline and nor-adrenaline. Acta.Physiol.Scand.12 (1946) 73

30. EULER,U.S.: Noradrenaline,chemistry,physiology, pharmacology and clinical aspects. Springfield:Thomas 1956

31. FLECKENSTEIN,A.,JANKE, J.,DÖRING,H.J.,LEDER,O.: Die intrazelluläre Überladung mit Kalzium als entscheidender Kausalfaktor bei der Entstehung nicht coronarogener Myokardnekrosen. Verh.Dtsch.Ges.Kreisl.-Forsch. 37 (1971) 345

32. FORSSMANN,O.,HANSSON,G., JENSEN,C.C.: The adrenal function in coronary thrombosis. Acta.Med.Scand. 142 (1952) 441

33. FRAENKEL,F.: Ein Fall von doppelseitigem,völlig latent verlaufenen Nebennieren-Tumor und gleichzeitiger Nephritis mit Veränderungen am Circulationsapparat und Retinitis. Arch.Pathol.Anat. 103 (1886) 244

34. GEBAUER,A.,SCHERER,U.: Differentialindikation für die Computertomographie und die Ultraschalluntersuchung. Internist 19 (1978) 568

35. GERHARDT,P.,KAICK VAN,G.: Indikation und Wertigkeit der Computertomographie in der Abdominaldiagnostik. Radiologe 18 (1978) 243

36. GIFFORD,R.W.,KVALE,W.F., MAHER,F.T.,ROTH,G.M., PRIESTLEY, J.T.: Clinical features,diagnosis and treatment of pheochromocytoma. A. review of 76 cases. Proc.Mayo Clin. 39 (1964) 281

37. GITLOW,S.E.,MENDLOWITZ, M.,BERTANI,L.M.: The biochemical techniques for detecting and establishing the presence of pheochromocytoma. A review of ten jears experience. Amer.J.Cardiol. 26 (1970) 270

38. GITTES,R.F.,BENDIXEN,H.H.: Pheochromocytoma.Tumor localisation and surgical management. Calif.Med. 118 (1973) 1

38a. GLENN,F.: Surgical treatment of chromaffin tumors. Ann.Surg. 37 (1971) 6

39. GLUSHIEN,A.S.,MANSNY,M.M.: LITTMANN,D.: Pheochromocytoma.Its relationship to the neurocutaneous syndroms. Amer.J.Med. 14 (1953) 318

40. GOLDENBERG,M.,ARANOW,H.: Diagnosis of pheochromocytoma by adrenergic blocking action of benzodioxan. J.Amer.Med.Assoc. 143 (1950) 1139

41. GOLDENBERG,M.,ARANOW,H., SMITH,A.A.,FABER,M.: Pheochromocytoma and essential hypertensive vascular disease. Arch.Int.Med. 86 (1950) 823

42. GRAHAM,J.B.: Pheochromocytoma and hypertension. An analysis of 207 cases. Int.Abstr.Surg. 92 (1951) 105

43. GREEF,K.,STROBACH,H.: Bestimmung der Katecholamin-und Vanillinmandelsäureausscheidung zur Diagnose des Phäochromozytoms. Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 72 (1966) 637

44. GREEF,K.,STROBACH,H.: Diagnose des Phäochromozytoms und Neuroblastoms durch Bestimmung von Noradrenalin,Adrenalin und deren Metaboliten im Harn. Herz/Kreislauf 2 (1970) 431

45. HAACKE,H.,HAAGE,H., LEYBOLD,K.,SCHEMMEL,K., WAND,H.: Hormonanalyse des mittels Cava-Katheter gewonnenen Blutes zur Verbesserung der Diagnostik von Nebennieren-Tumoren. Dtsch.Med.Wschr. 99 (1974) 245

46. HARRISON,T.S.,FREIER, D.T.,COHEN,E.L.: Recurrent pheochtomocytoma. Surgery 108 (1974) 45

47. HENGSTMANN,J.H.,DENGLER, H.J.,: Der Einfluß von Antihypertensiva auf die Ausscheidung von Katecholaminen und ihren Metaboliten und seine Bedeutung für die Diagnostik des Phäochromozytoms. Dtsch.Med.Wschr. 100 (1975) 2349

48. HOLTZ,P.,CREDNER,K.: Über das sympathicomimetische pressorische Prinzip des Harns ("Urosympathin"). Arch.Exp.Path.Pharmacol. 204 (1974) 224

49. HUME,D.M.: Pheochromocytoma in the adult and in the child. Amer.J.Surg. 99 (1960) 458

50. JOHNSTONE, F.R.C.: The suprarenal veins. Amer.J.Surg. 94 (1957) 615

51. JOST,F.,BAYER,O., KOLMAR,D.: Zur Klinik,Diagnostik und Therapie des Phäochromozytoms. Herz/Kreislauf 4 (1972) 19

52. KAULEN,B.: Diagnostik und Therapie des Phäochromozytoms. Med.Diss.Köln, 1972

53. KIFFNER,E.,RAITH,L.: Koinzidenz von medullärem Schilddrüsen-Carcinom und Phäochromozytom. Münch.Med.Wschr. 118 (1976) 161

54. KNAUFF,H.G.,FRUHMANN,G., VERBEEK,G.: Die Ausscheidung von Noradrenalin bei Asthma bronchiale und bei Lungenemphysem. Klin.Wschr. 40 (1962) 411

55. LABBE,M.,TINEL,J., DOUMER,A.: Crises solaires et hypertension paroxystique en rapport avec une Tumeur surrenale. Bull.Soc.Med.Hop. (Paris) 46 (1922) 682

56. LANGE,H.P.: Über ein Lipom der Nebenniere mit Phäochromozytomsymptomatik. Dtsch.Med.Wschr. 91 (1966) 225

57. LANNER,L.O.,ROSENCRANTZ, M.: Arteriographic appearances of pheochromocytomas. Acta.Radiol.10 (1970) 35

58. LAWRENCE,A.M.: A new provocative test for pheochromocytoma (abstract). Ann.Intern.Med. 63 (1965) 905

59. MANASSE,P.: Über hyperplastische Tumoren der Nebennieren. Virchows Arch. (Pathol.Anat.) 145 (1893) 127

60. MARCHAL,G.,BAERT,A.L.: Echography of suprarenal masses. Radiologe. 16 (1976) 337

61. MAYO,C.: Paroxysmal hypertension associated with tumor of retroperitoneal nerve J.Amer.Med.Assoc. 89 (1927) 1049

62. MEURER,K.A.,LANG,R., KAUFMANN,W.: Das Phäochromozytom. Nieren-und Hochdruckkrankheiten 4 (1975) 187

63. MÜHLHOFF,G.,POHLE,D., SACK,H.: Röntgendiagnostik beim Phäochromozytom unter Berücksichtigung der Angiographie und ihrer spezifischen Vorbehandlung. Fortschr.Roentgenstr. 119 (1973)286

64. MÜHLHOFF,G.,SACK,H., SCHEGA,W.: Das Phäochromozytom. Chirurg. 46 (1975) 210

65. MÜHLHOFF,G.,SACK,H.: Zur Problematik von Provokationstesten beim Phäochromozytom. Med.Welt 27 (1976) 1179

66. MÜHLHOFF,G.,SACK,H.: Atypische und maligne Phäochromozytome. In:Kröpelin T.:Pathologie und Radiologie von Hochdruck-und Nierenerkrankungen. Stuttgart,Thieme 1977

68. NUZUM,F.R.,BISCHOFF,F.: The urinary output of catechol derivates including adrenaline in normal individuals,essential hypertension and in myocardial infarction. Circulation 7 (1953) 96.

69. ÖHMANN,U.,GRANBERG,P.O., HJERN,B.,SJÖBERG,H.E.: Pheochromocytoma.Diagnosis,management and follow-up in twenty patients. Acta.Chir.Scand. 140 (1974) 660

70. PACKMAN,R.C.,O'NEAL,L.W., STANFORT,L.,WESSLER, AVIOLI,V.: Pheochromocytoma. J.Amer.Med.Assoc. 212 (1970) 780

71. PAGE,L.B.,COPELAND,R.B.: Pheochromocytoma. Disease-a month 1 (1968)

72. PALMIERI,A.,IKKOS,D., LUFT,R.: Malignant pheochromocytoma. Acta.Endocrinol. 36 (1961) 549

73. PALOYAN,E.: Familial pheochromocytoma,Medullary Thyroid Carcinoma and Parathyroid Adenomas. J.Amer.Med.Assoc. 214 (1970) 1443

74. PARKINSON,D.M.D.: Intracranial Pheochromocytoma. J.Neurosurg. 31 (1969) 94

75. PEARSE,A.G.E.: Common cytochemical and ultrastructure characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial C cells and calcitonin. Proc.R.Soc.Lond.(Biol) 170 (1968) 71

76. PEARSE,A.G.E.: The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD-series and their embryologic,physiologic and pathologic implications of the concept. J.Histochem.Cytochem. 17 (1969) 303

77. PEARSE,A.G.E.: Cytochemical evidence for the neural crest origin of mammalian ultimobranchial C cells. Histochem.J. 27 (1971) 96

78. PEIPER,H.,PEIPER,H.-J., SPITZBARTH: Zur Klinik und Therapie der Phäochromozytome. Dtsch.Med.Wschr. 78 (1953) 296

79. PEZZALICH,R.A.,MANNIX, H.jr.: Immediate complications of adrenal surgery. Ann.Surg. 172 (1979) 125

80. PICK,L.: Das Ganglioma embryonale sympathicum. Klin.Wschr. 19 (1912) 16

81. PINCOFF,M.S.: A case of paroxysmal hypertension associated with suprarenal tumor. Transact.Amer.Physic. 44 (1929) 295

82. PORTE,D.jr.: A receptor mechanism for the inhibition of insulin release by epinephrin in man. J.Clin.Invest. 46 (1967) 86

83. RAAB,W.,GIGEE,W.: Total urinary catechol excretion in cardiovascular and other clinical conditions. Circulation 9 (1954) 592

84. RABIN,C.B.: Chromaffin cell tumor of the suprarenal medulla (pheochromocytoma). Arch.Path. 7 (1929) 228

85. RATH,F.,ROSENMAYR,F., WILTSCHKE,H.: Phäochromozytom im Kindesalter. Dtsch.Med.Wschr. 95 (1970) 2236

86. REIN,H.,SCHNEIDER,M.: Einführung in die Physiologie des Menschen. Berlin-Heidelberg-New York:Springer 1971

87. REMINE,W.H.,GHONG,G.C., VAN HERDEN,J.A.,SHEPS, S.G.,HARRISON,E.G.: Current management of pheochromocytoma. Ann.Surg. 179 (1974) 740

88. ROUX,C.: These Lausanne, 1926 - cited by Barbeau et al

89. SACK,H.,KOLL,J.F.: Das Phäochromozytom. Ergeb.Inn.Med.Kinderheilk. 19 (1963) 446

90. SACK,H.,NEUHAUS,J., SCHEGA,W.,KÖRNER,M.: Die Bedeutung der medikamentösen Blockade adrenerger α - und β - Rezeptoren für die konservierende und operative Behandlung des Phäochromozytoms. Dtsch.Med.Wschr. 93 (1968) 151

91. SACK,H.: Neurologische Erscheinungen beim Phäochromozytom. Münch.Med.Wschr. 111 (1969) 535

92. SACK,H.: Das Phäochromozytom. Herz/Kreislauf 2 (1970) 437

93. SACK,H.,MÜHLHOFF,G.: Das Phäochromozytom - Diagnose und Therapie in der Praxis. Dtsch.Ärzteblatt. 71 (1974) 769

94. SATO,T.,YOSHINGA,K., DE QUATTRO,V.: The relationship of the pattern of hypertension of biochemical findings in patients with pheochromocytoma. Jap.Heart.J. 11 (1970) 423

95. SCHEGA,W.,NEUHAUS,J.: Fortschritte in Diagnostik und Therapie des Phäochromozytoms. Chirurg 38 (1967) 186

96. SCHEGA,W.: Chirurgie des Nebennierenmarks. Chirurg 40 (1969) 304

97. SCHERER,K.,ERBE,W.: Malignes Phäochromozytom im Zuckerkandl'schen Organ. Fortschr.Roentgenstr.Nuklearmed. 123 (1975) 85

98. SCHERER,K.,MISCHKE,W.: Wertigkeit der Ultraschalluntersuchung bei Tumoren und Hyperplasien der Nebenniere. Fortschr.Roentgenstr.Nuklearmed. 128 (1978) 609

99. SCHÖNEBECK,J.: Malignant Pheochromocytoma. Scand.J.Urol.Nephrol. 3 (1969) 64

100. SCHÜMANN,H.J.: Weitere Untersuchungen zum Mechanismus der Freisetzung von Brenzkatechinaminen. Naunyn.Schmiedeberg's Arch.Exp. Path.Pharmak. 241 (1961) 200

101. SCOTT,H.jr.,OATES,J.A., MES,A.S.,BURKO,H.,PAGE,D. L.,RHAMY,R.K.: Pheochromocytoma.Present Diagnosis and Management. Ann.Surg. 183 (1976) 587

102. SHERWIN,R.P.: Histopathology of pheochromocytoma.
Cancer. 12 (1959) 861

103. STACKPOLE,R.H.,MEYER,M., MELICOW,AURELIO,C., USON,M.D.: Pheochromocytoma in children. A report of 9 cases and a review of the first 100 published cases with follow-up studies.
J.Pediatr. 63 (1963) 314

104. STEIGLEDER,G.K., GARTMANN,H.,JUNG,K.: Hautveränderungen bei Phäochromozytom.
Z.Hautkr. 49 (1974) 647

105. STEINER,A.L.,GOODMANN, A.D.,POWERS,S.R.: Study of a kindred with pheochromocytoma,medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease:Multiple endocrine neoplasia,type 2.
Medicine. 47 (1968) 371

106. STUDNITZ VON,W., LJUNGBERG,O.: Familiär auftretendes Adrenalin produzierendes Phäochromozytom in Kombination mit medullärem Thyreoidea-Carcinom.
Klin.Wschr. 48 (1970) 114

107. STUDNITZ VON,W.: Glukagon-Test und Phäochromozytomdiagnostik.
Schweiz.Med.Wschr. 100 (1970) 1023

108. STURM,A.jr.,SCHEJA,H.W., FUENTES,F.: Differentialdiagnose der erhöhten Katecholaminausscheidung bei arteriellen Hypertonien.
Dtsch.Med.Wschr. 95 (1970) 886

109. STURMAN,M.F.,MOSES,D.C., BEIERWALTES,W.H., HARRISON,T.S.,ICE,P.D., DORR, R.P.: Radiocholesterol adrenal images for the localisation of pheochromocytoma.
Surg.Gynecol.Obstet. 138 (1974) 177

110. SYMINGTON,T.,GOODALL, A.L.: Studies in pheochromocytoma; pathological aspects. Glasgow Med.J. 34 (1953) 75

111. TARAZI,R.C.,DUSTAN,H.P., FROHLICH,E.D.,GIFFORD, R.W.jr.,HOFMANN,G.C.: Plasma volume and chronic hypertension.Relationship to arterial pressure levels in different hypertensive diseases. Arch.Intern.Med. 125 (1970) 835

112. VETTER,H.,VETTER,W., WARNHOLZ,C.,BAYER,J.-M., KÄSER,H.,VIELHABER,K., KRÜCK,F.: Renin and Aldosteron Secretion in Pheochromocytoma.Effect of chronic α-adrenergic Receptor-Blockade. Amer.J.Med. 60 (1976) 866

113. VEYRAT,R.,MÜLLer,A.F., ROBERT,M.: Etude de la renine dans les oedèmes idiopathiques avec hyperaldosteronisme secondaire. Schweiz.Med.Wschr. 98 (1968) 1499

114. VIELHAUER,E.,BICHLER, K.H.,GERDES,H.: Bilateral suprarenal pheochromocytoma in a 9-year-old child. Fortschr.Roentgenstr.Nuklearmed. 123 (1975) 88

115. VLIET VAN,P.D. BURCHELL,H.B.,TITUS,J.L.: Focal myocarditis associated with pheochromocytoma. New Engl.J.Med. 274 (1966) 1102

116. VOEGELI,E.,KÄSER,H.: Die Radiologie der Nebenniere. Radiologe 15 (1975) 149

117. WAY VAN,C.W.,SCOTT,H.W., PAGE,D.L.,RHAMY,R.K.: Pheochromocytoma. Current Problems in Surgery 1 (1974)

118. WEIDMANN,P.,SIEGENTHALER, W.: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System bei hypertensiven Zuständen. Dtsch.Med.Wschr. 92 (1967) 1953

119. WEIDMANN,P.,SIEGENTHALER, W.,ZIEGLER,W.H.,SULSER,H. ENDRES,P.,WERNING,C.: Hypertension associated with tumors adjacent to renal arteries. Amer.J.Med. 47 (1969) 528

120. WENZ,W.,ROTH,E.: Angiographische Diagnostik der Phäochromozytoms. Med.Wsch (N.F.) 21 (1970) 1653

121. WERNING,C.,ZIEGLER,H., BAUMANN,K.,ENDRES,P., GYSLING,E.,WEIDMANN,P., SIEGENTHALER,W.: Die Plasma-Renin-Aktivität beim Phäochromozytom. Dtsch.Med.Wschr. 95 (1970) 117

122. WERNING,C.,SIEGENTHALER, W.,: Therapie des Phäochromozytoms. Dtsch.Med.Wschr. 96 (1971) 124

123. WILSON,R.C.,CRAIG,G.M., MILLS,I.H.: Metabolic studies in a patient with a pheochromocytoma associated with hypokalaemia and hyperaldosternism. J.Endocrin. 56 (1973) 69

124. WOCIAL,B.,JANUSZEWICZ, W.: Urinary excretion of catecholamines and their metabolites in patients with pheochromocytoma. Ann.Endocrinol.(Paris) 35 (1974) 237

125. ZIEGLER,W.H.: Diagnostische Maßnahmen bei Phäochromozytom. Dtsch.Med.Wschr. 102 (1977) 385

126. ZÜRCHER,R.,NACHBUR,B.: Phäochromozytom.Früh-und Spätresultate der chirurgischen Behandlung. Helv.Chir.Acta. 42 (1975) 73.

Danksagung:

Herrn Prof.Dr. G. Heberer möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas, sowie Herrn PD Dr. H. Denecke für die zahlreichen Anregungen und Ratschläge bei der Durchführung und Gestaltung der Arbeit danken.
Weiterhin gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. F. Spelsberg für wertvolle Hinweise.
Besonders möchte ich aber auch meiner Mutter und Frau Nowak für die tätige Mithilfe bei der Reinschrift der Arbeit danken.